



ROZPRAWA DOKTORSKA

Marcin Kowiel

Badania struktury pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu o potencjalnym działaniu farmakologicznym oraz nowe narzędzia do analizy struktury kryształu materiałów bioorganicznych.

Investigation of the structure of 2-amino(imino)-1,3-thiazolidin-4-one derivatives with potential pharmacological activity and new software tools for the analysis of the crystal structure of the bioorganic materials.

Praca doktorska wykonana
w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Promotor: dr hab. Andrzej K. Gzella, prof. UM

Poznań, 2015

Słowa kluczowe: pochodne 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu, tautomeria protonowa, stereoizomeria, dyfraktometria monokryształu (XRD), wiązania wodorowe, polimorfizm, programy komputerowe, podobieństwo struktury kryształów, analiza rozkładu znormalizowanego czynnika struktury, standaryzacja położenia makrocząsteczki w komórce elementarnej.

W szczególny sposób chciałbym podziękować Promotorowi **dr hab. Andrzejowi Gzelli, prof. UM** za okazane serce, cierpliwość, życzliwość, cenne wskazówki i nieocenioną pomoc w realizacji pracy doktorskiej

oraz **Rodzicom i Bratu** za wiarę we mnie i okazane wsparcie.

Panu **prof. dr hab. Lucjuszowi Zaprutko** dziękuję za umożliwienie mi przygotowania pracy doktorskiej w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Panu **prof. dr hab. Romanowi Lesykowi** oraz **Współpracownikom** z Narodowego Lwowskiego Uniwersytetu Medycznego im. D. Halickiego za syntezę i bezinteresowne przekazanie związków do badań dyfraktometrycznych.

Panu **prof. dr hab. Mariuszowi Jaskólskiemu** dziękuję za życzliwość i wprowadzenie w piękny świat krystalografii białek.

Pani **mgr Monice Leśniewskiej** oraz pani **mgr Anecie Susel** za uwagi dotyczące działania biologicznego tiazoli.

Pani **dr Annie Froelich** za cenne uwagi, wsparcie i entuzjazm.

Dziękuję wszystkim **Współpracownikom** z Katedry i Zakładu Chemii Organicznej za miłą atmosferę oraz wsparcie podczas wykonywania pracy doktorskiej.

Doktorant, był stypendystą w ramach projektu pt.:

„Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”

Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Spis treści

1.	Zjawisko tautomerii ze szczególnym uwzględnieniem protonotropii.....	4
1.1.	Wiadomości wstępne	4
1.2.	Tautomeria nieprotonowa	7
1.3.	Rodzaje tautomerii protonowej.....	8
1.3.1.	Układ trzech atomów	8
1.3.2.	Tautomeria protonowa keto-enolowa	9
1.3.3.	Tautomeria laktamowo-laktimowa	10
1.3.4.	Tautomeria nitrozo-izonitrozowa.....	10
1.3.5.	Tautomeria alifatycznych związków nitrowych	11
1.3.6.	Tautomeria iminowo-enaminowa	11
1.4.	Tautomeria protonowa w chemii związków heterocyklicznych pięcioczłonowych.....	11
1.4.1.	Tautomeria anularna	11
1.4.2.	Tautomeria łańcucha bocznego.....	13
1.4.3.	Pięcioczłonowe układy heterocykliczne z jednym heteroatomem i potencjalną grupą hydroksylową	14
1.4.4.	Pięcioczłonowe układy heterocykliczne z dwoma heteroatomami i potencjalną grupą hydroksylową	16
1.4.5.	Pięcioczłonowe układy heterocykliczne z dwoma heteroatomami i potencjalną grupą aminową.....	21
1.4.6.	Wnioski ogólne dotyczące czynników wywierających wpływ na równowagę tautomeryczną	24
1.5.	Tautomeria protonowa aminowo-iminowa w pochodnych 2-amino(imino)tiazol-4(5H)-onu	26
2.	Właściwości biologiczne pochodnych tiazolu	30
2.1.	Układ 1,3-tiazolu – element strukturalny związków biologicznie ważnych	30
3.	Metodologia badań rentgenograficznych.....	36
3.1.	Zastosowania programów w krytalografii.....	36
3.2.	Kontrola pomiaru i obróbka danych	36
3.3.	Rozwiązywanie problemu fazowego	37
3.3.1.	Funkcja gęstości elektronowej	37
3.3.2.	Znormalizowany czynnik struktury	39
3.3.3.	Rozkład asymptotyczny znormalizowanego czynnika struktury	42
3.3.4.	Rozkłady dokładne znormalizowanego czynnika struktury.....	44

3.3.5.	Metoda Pattersona.....	46
3.3.6.	Metody bezpośrednie	47
3.3.7.	Metoda odwracania ładunku (charge flipping)	48
3.3.8.	Metody dualne.....	51
3.4.	Udokładnianie modelu.....	52
3.4.1.	Metoda najmniejszych kwadratów.....	52
3.4.2.	Metody probabilistyczne.....	53
3.5.	Wizualizacja modelu.....	54
3.6.	Walidacja i bazy danych	54
3.7.	Analiza podobieństwa.....	55
3.7.1.	Polimorfizm i izostrukturalność.....	55
3.7.2.	Podobieństwo komórek elementarnych	59
3.7.3.	Podobieństwo cząsteczek.....	60
3.8.	Standaryzacja opisu modelu struktury krystalicznej.....	64
4.	Przedmiot i cel badań.....	68
4.1.	Badania strukturalne	68
4.2.	Nowe narzędzia do analizy struktury kryształu związków bioorganicznych	71
5.	Część eksperymentalna.....	75
5.1.	Otrzymywanie kryształów do badań dyfraktometrycznych.....	75
5.2.	Pomiary intensywności refleksów i obróbka danych dyfraktometrycznych.....	75
5.3.	Rozwiązywanie i udokładnianie struktury	78
5.4.	Narzędzia programistyczne.....	81
6.	Wyniki badań własnych.....	82
6.1.	Korekta formy tautomerycznej w fazie krystalicznej związków identycznych z GACXOZ i HEGLUC	82
6.2.	Badania struktury 2-feniloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu i serii jego pochodnych z podstawnikami o charakterze elektrono-donorowym oraz elektrono-akceptorowym w pierścieniu fenylowym.....	89
6.2.1.	Struktura 2-feniloamino-1,3-tiazolidyn-4-onu	89
6.2.2.	Struktura pochodnych 2-feniloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu z podstawnikiem metoksyowym w pierścieniu fenylowym	91
6.2.3.	2-[(3-Metoksyfenilo)amino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on (związek 7).....	100
6.2.4.	2-(2,4-Dimetoksyfenilo)amino-1,3-tiazolidyn-4-on (związek 8).....	103
6.2.5.	Struktura pochodnych 2-feniloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu z podstawnikiem trifluorometylowym w pierścieniu fenylowym (związki 9–11).....	106

6.2.6.	Struktura pochodnych 2-fenyloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu z atomem fluorowca w pozycji <i>para</i> pierścienia fenylowego (związki 12–14).....	112
6.2.7.	2-[(4-bromofenylo)amino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on (związek 15)	117
6.2.8.	Podsumowanie	119
6.3.	Program CENTROMK	126
6.3.1.	Program CENTROMK	127
6.3.2.	Analiza wiarygodności kryteriów	130
6.4.	Program ACHESYM	134
6.4.1.	Wyznaczenie zwartego aglomeratu.....	135
6.4.2.	Standaryzacja położenia aglomeratu.....	137
6.4.3.	Server ACHESYM.....	138
6.5.	Program SimMK.....	141
6.5.1.	Miara podobieństwa.....	141
6.5.2.	Optymalizacja położenia cząsteczek.....	143
6.5.3.	Optymalizacja nałożenia motywu upakowania.....	144
6.5.4.	Standaryzacja opisu komórki elementarnej	145
6.5.5.	Przykłady zastosowania programu SIMMK	146
7.	Wnioski	152
8.	Streszczenie.....	155
9.	Summary	159
10.	Piśmiennictwo.....	163
11.	Spis rysunków	181
12.	Spis tabel.....	190
13.	Suplement	193
13.1.	Kody identyfikacyjne związków wykorzystanych do obliczenia długości wiązań.	193

1. Zjawisko tautomerii ze szczególnym uwzględnieniem protonotropii

1.1. Wiadomości wstępne

Wśród związków heterocyklicznych wykazujących aktywność biologiczną zjawisko tautomerii, szczególnie protonowej, odgrywa ważną rolę we współczesnej chemii organicznej, biochemii, chemii leku, farmakologii i biologii molekularnej (Angelova, Enchev, Markova, Denkova i Kostova, 2004; Dobosz i Zakrzewska, 2009; Dziembowska, Jagodzińska, Rozwadowski i Kotfica, 2001; Jain, Vaidya, Ravichandran, Kashaw i Agrawal, 2012; Katritzky, Hall, El-Gendy i Draghici, 2010; A. Kumar, Jain i Rastogi, 2004, s. 3; Ladjarafi, Meghezzi i Boucekkine, 2004; Mennucci, Toniolo i Tomasi, 2001; Nagy i Fabian, 2006; Raczyńska, Kosińska, Ośmiałowski i Gawinecki, 2005; Teraishi i in., 2005a, 2005b; Woodward i Hoffman, 1965; Zhou i in., 2008) Dla wyjaśnienia reaktywności chemicznej oraz aktywności biologicznej określenie uprzywilejowanej formy tautomerycznej ma kluczowe znaczenie. Stąd też stałe i niesłabnące zainteresowanie badaczy zjawiskiem tautomerii, głównie protonotropią, trwające już od ponad stu lat (Elguero, Katritzky i Denisko, 2000; Elguero, Marzin, Katritzky i Linda, 1976).

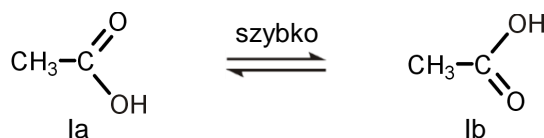
Pojęcie tautomeria wprowadził do języka chemicznego niemiecki chemik Laar w połowie lat osiemdziesiątych dziewiętnastego wieku dla uzasadnienia różnego zachowania się niektórych związków (Laar, 1885, 1886), takich jak ester etylowy kwasu acetylooctowego, izatyna, diizobutylen, p-nitrozofenol, w obecności różnych substancji chemicznych. Inny niemiecki badacz z tamtego okresu Jakobson, zaproponował wprowadzenie dla tego zjawiska terminu desmotropia (*desmotropy* lub *desmotropism*) (Jacobson, 1887, 1888). Obydwa terminy (tautomeria i desmotropia) były przez pewien czas stosowane zamiennie. Obecnie termin desmotropia używany jest dla zjawiska tautomerii jedynie w takich przypadkach, gdy stan równowagi dynamicznej ustala się wystarczająco wolno, tak iż tautomery można wyodrębnić w stanie czystym.

Godną zacytowania definicję zjawiska tautomerii podali Zefirow i Trach w 1976 r. (Zefirow i Trach, 1976). Mówi ona, że przemiana tautomeryczna to proces dynamiczny zachodzący w obrębie jednej cząsteczki, związany z rozerwaniem i/lub tworzeniem wiązań chemicznych, pod warunkiem, że każdą z form tautomerycznych można wykryć metodami

fizykochemicznymi. Definicję zjawiska tautomerii uzupełnili Minkin i współpracownicy, dodając warunki standardowe dla energii aktywacji przemiany tautomerycznej ($\Delta G_{298}^* \leq 100$ kJ/mol) oraz czasu ustalenia się stanu równowagi tautomerycznej ($K_{25} < 10^{-4}$ s) (Minkin, Olekhovich i Zhdanov, 1977, 1981). Podane warunki standardowe nie wyznaczają jednakże ostrej granicy dla tego zjawiska. Uznaje się, że proces izomeryzacji nie stanowi przemiany tautomerycznej dopiero wówczas, gdy energia aktywacji przemiany zbliży się do wartości 40 kcal/mol (167 kJ/mol). Energię aktywacji przemiany można obniżyć za pomocą odpowiednich katalizatorów.

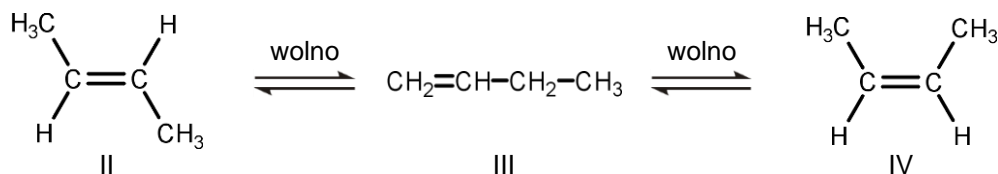
Przemiana tautomeryczna

Wzajemna przemiana cząsteczek kwasu octowego (Rysunek 1.1.1) zachodzi szybko, dlatego izolacja współistniejących w równowadze dynamicznej form izomerycznych jest niemożliwa (Katritzky, Karelson i Harris, 1991).



Rysunek 1.1.1 Schemat przemiany tautomerycznej kwasu octowego

Przemiana nietautomeryczna

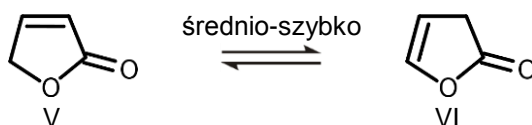


Rysunek 1.1.2 Reakcja izomeryzacji 2-butenu

Wzajemna przemiana izomerów *cis/trans* 2-butenu (Rysunek 1.1.2) zachodzi wolno, co umożliwia łatwy ich rozdział (Katritzky i in., 1991).

Przypadek graniczny przemiany tautomerycznej

Formy izomeryczne butyrolaktonu (Rysunek 1.1.3) ulegają średnio-szybkiej przemianie, jednocześnie można je wyizolować (Katritzky i in., 1991).

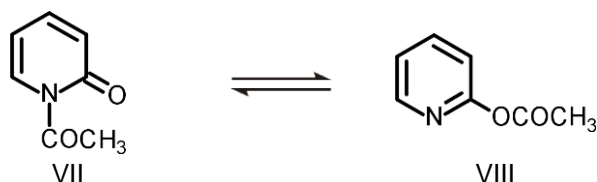


Rysunek 1.1.3 Schemat przemiany tautomerycznej butyrolaktonu

Termin tautomeria obejmuje różne rodzaje tego zjawiska. Jednakże większość przypadków dotyczy tautomerii protonowej (*protonotropii*) związanej z przeniesieniem protonu w cząsteczce (Elguero i in., 2000; Jones, 1963; Katritzky i in., 1991; Katritzky, Ramsden, Joule i Zhdankin, 2010).

Kationotropia (*cationotropy*)

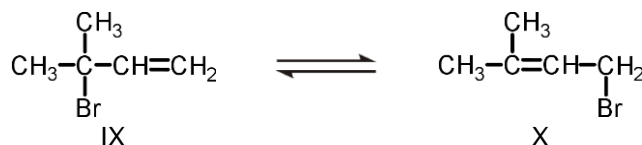
Tautomery różnią się pozycją protonu lub kationu różnego od protonu (Elguero i in., 2000; Katritzky, Ramsden, i in., 2010). Na przykład grupa acetylowa w postaci karbokationu przyłącza się do atomu azotu pierścienia (N-acetoksypiryd-2-on) lub atomu tlenu poza pierścieniem (octan 2-pirydyli) (Rysunek 1.1.4).



Rysunek 1.1.4 Przemiana tautomeryczna związana z przeniesieniem kationu acetylowego w cząsteczce

Anionotropia (*anionotropy*)

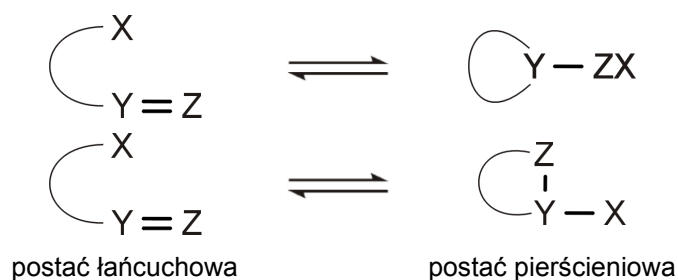
Tautomery różnią się pozycją atomu bromu, który przemieszcza się w cząsteczce w postaci anionu (Elguero i in., 2000; Katritzky i in., 1991) (Rysunek 1.1.5).



Rysunek 1.1.5 Przemiana tautomeryczna związana z przeniesieniem anionu bromkowego w cząsteczce

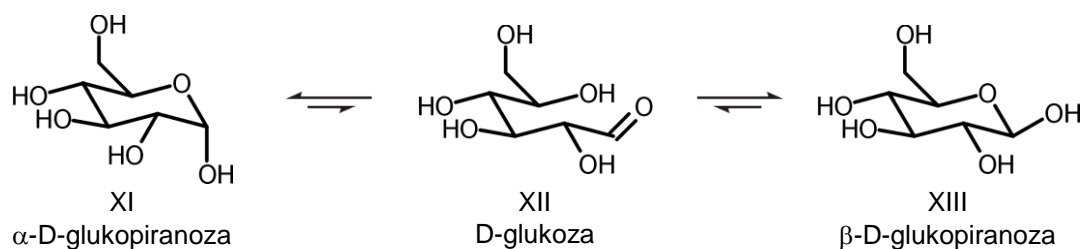
Tautomeria pierścieniowo-łańcuchowa (*ring-chain tautomerism*)

Wymagania strukturalne dla wystąpienia tautomerii pierścieniowo-łańcuchowej dotyczą obecności w cząsteczce przynajmniej dwóch grup funkcyjnych, z których jedna posiada wiązanie podwójne, zaś druga wykazuje podatność na wchodzenie w reakcję addycji z tą pierwszą. Jeżeli YZ stanowi grupę funkcyjną z wiązaniem podwójnym, która ulega reakcji addycji z grupą funkcyjną X, to odpowiedni tautomer cykliczny może przyjąć dwie alternatywne struktury, w zależności od kierunku reakcji addycji (Rysunek 1.1.6) (Jones, 1963).



Rysunek 1.1.6 Schemat ogólny tautomerii pierścieniowo-łańcuchowej

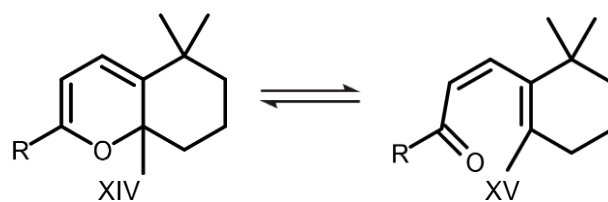
Przykładem tautomerii pierścieniowo-łańcuchowej (Katritzky, Ramsden, i in., 2010) może być mutarotacja D-glukopiranozy (Rysunek 1.1.7).



Rysunek 1.1.7 Mutarotacja D-glukopiranozy

Tautomeria walencyjna (*bond-valence tautomerism*)

Ten rodzaj tautomerii dotyczy szybkiej odwracalnej przemiany izomerycznej, polegającej na tworzeniu i zaniku wiązań pojedynczych i/lub podwójnych, której nie towarzyszy migracja protonu lub innej grupy (Rysunek 1.1.8) (Katritzky, Ramsden, i in., 2010).



Rysunek 1.1.8 Schemat tautomerii walencyjnej pochodnych 2H-piranu

1.2. Tautomeria nieprotonowa

Tautomeria nieprotonowa dotyczy przemiany związanej ze zmianą położenia podstawnika innego niż wodór i obejmuje między innymi acylotropię, metylotropię, arylotropię, elementotropię (Elguero i in., 2000). Ten ostatni rodzaj tautomerii nieprotonowej obejmuje również chlorotropię i metalotropię. Różnice pomiędzy tautomerią protonową i nieprotonową wynikają ze znacznie mniejszych rozmiarów

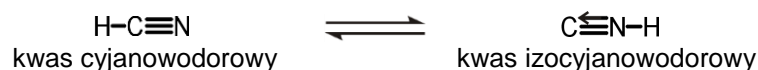
protonu w porównaniu z grupami nieprotonowymi. Właściwość ta sprawia, iż proton jest niewrażliwy na efekty steryczne. Ponadto uczestniczy on w tworzeniu wiązań wodorowych, co może mieć wpływ na stan równowagi tautomerycznej i szybkość procesu przemiany. Energia aktywacji przemiany tautomerycznej związanej z przemieszczeniem protonu jest niższa od tej związanej z migracją grup nieprotonowych. Wyjątek stanowią niektóre metale. W poniższej tabeli przedstawiono wartości energii aktywacji przemiany tautomerycznej N1→N2 w obrębie pierścienia pirazolu dla odpowiednich pochodnych.

Tabela 1.2.1 Energia aktywacji przemiany tautomerycznej pochodnych pirazolu (Elguero i in., 2000)

ΔG^*	C_6H_5	CH_3	COR	SiR_3	GeR_3	H	HgR_2	SnR_3	
kcal/mol	>	40	35	30	25	20	10-15	10	5

1.3. Rodzaje tautomerii protonowej

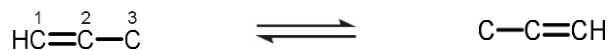
Jak już wspomniano wcześniej, zjawisko tautomerii najczęściej dotyczy przeniesienia protonu w cząsteczce. Migracja protonu może odbywać się w obrębie układu dwóch (*dyad system*) lub trzech atomów (*triad system*) (Agarwal, 2009). W układzie dwóch atomów proton migruje od atomu 1 do atomu 2 (Rysunek 1.3.1).



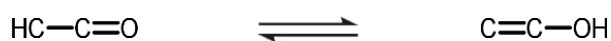
Rysunek 1.3.1 Układ dwuatomowy (C, N)

1.3.1. Układ trzech atomów

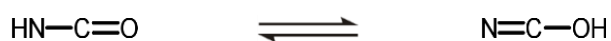
W układzie trójatomowym proton migruje od atomu 1 do atomu 3. Jego przeniesienie odbywa się najczęściej pomiędzy atomami C, N i O. Teoretycznie możliwych jest dwanaście różnych triad atomów. Niektóre z nich zostały przedstawione poniżej.



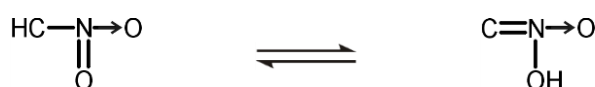
Rysunek 1.3.2 Układ trójwęglowy



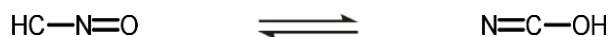
Rysunek 1.3.3 Układ keto-enolowy



Rysunek 1.3.4 Układ laktamowo-laktimowy oraz amidowo-hydroksyiminowy



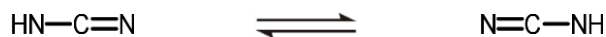
Rysunek 1.3.5 Układ nitrowo-pseudonitrowy



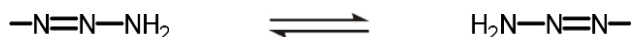
Rysunek 1.3.6 Układ nitrozo-izonitrozowy



Rysunek 1.3.7 Układ imino-enaminowy



Rysunek 1.3.8 Układ amidynowy

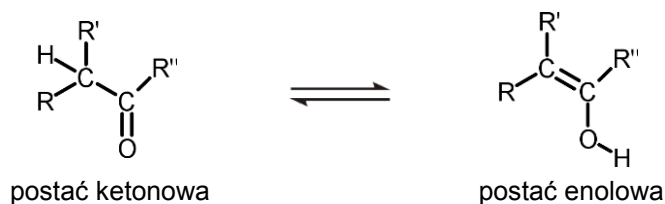


Rysunek 1.3.9 Układ triazotowy

Bardziej szczegółowo omówiono pięć z wymienionych odmian tautomerii protonowej.

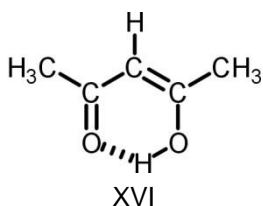
1.3.2. Tautomeria protonowa keto-enolowa

Tautomerii protonowej keto-enolowej ulegają związki z grupą karbonylową, zawierające na atomie węgla α przynajmniej jeden atom wodoru (Smith i March, 2007).



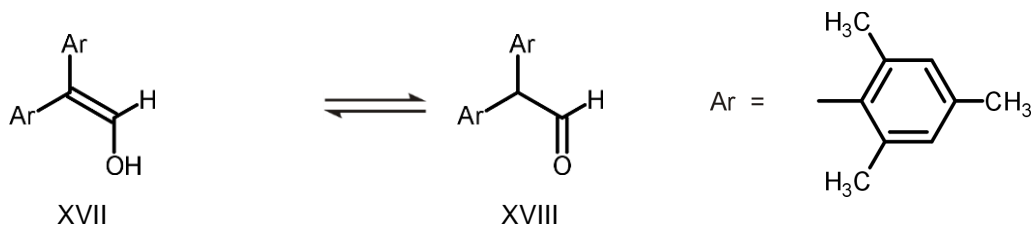
Rysunek 1.3.10 Schemat tautomerii protonowej keto-enolowej

Najczęściej stan równowagi tautomerycznej jest mocno przesunięty w lewo, to jest w kierunku formy ketonowej, jednocześnie formy enolowej nie można wyizolować. Obserwacja ta dotyczy cząsteczek z podstawnikiem $\text{R}'' = \text{H}$, alkil, OR itd. Zwiększony udział formy enolowej względnie jej dominację odnotowuje się raczej rzadko. Forma enolowa staje się bardziej stabilna w cząsteczkach, w których wiązanie podwójne układu enolowego tworzy z innym wiązaniem podwójnym sprzężony układ wiązań podwójnych. W przypadku związków z układem atomów $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$, jak w estrze etylowym kwasu acetylooctowego (Rysunek 1.3.11), układ enolowy jest stabilizowany dodatkowo przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe.



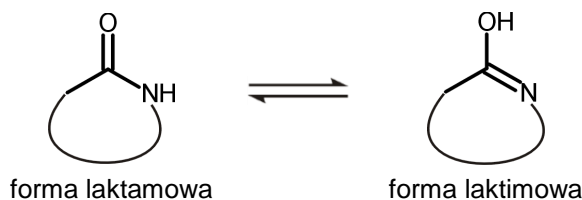
Rysunek 1.3.11 Ester etylowy kwasu acetylooctowego

Podobnie, bardziej stabilną formę enolową posiadają cząsteczki zawierające dwie lub trzy obszerne grupy aryłowe. W przypadku 2,2-dimezytylenoetenolu (Rysunek 1.3.12) stwierdzono w stanie równowagi tautomerycznej zaledwie około 5% formy ketonowej związku. W związkach podobnych do wymienionego formę ketonową destabilizuje efekt steryczny (przestrzenny).



Rysunek 1.3.12 Tautomeria keto-enolowa 2,2-dimezytylenoetenolu

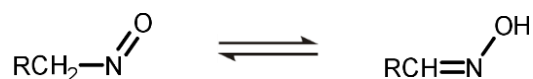
1.3.3. Tautomeria laktamowo-laktimowa



Rysunek 1.3.13 Schemat tautomerii laktamowo-laktimowej

W związkach heterocyklicznych z grupą amidową w pierścieniu, w fazie ciekłej bardziej stabilną jest forma laktamowa, zaś w fazie gazowej możliwe są obydwie formy laktamowa i laktimowa (Rysunek 1.3.13) (Agarwal, 2009).

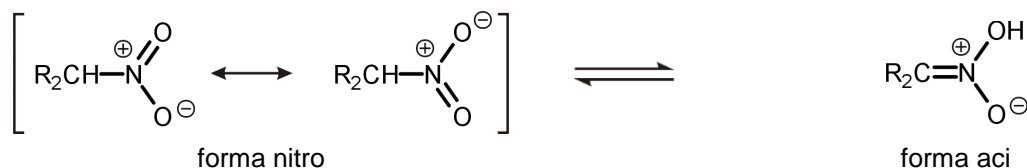
1.3.4. Tautomeria nitrozo-izonitrozowa



Rysunek 1.3.14 Schemat tautomerii nitrozo-izonitrozowej

Najczęściej równowaga tautomeryczna nitrozo-izonitrozowa jest przesunięta silnie w prawo, to jest w kierunku formy izonitrozowej. Postać nitrozowa cząsteczki jest z reguły trwała, gdy atom węgla w pozycji α nie posiada atomu wodoru (Smith i March, 2007).

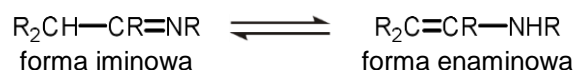
1.3.5. Tautomeria alifatycznych związków nitrowych



Rysunek 1.3.15 Forma nitro i aci alifatycznych związków nitrowych

Forma nitrowa cząsteczki jest bardziej trwała od formy aci (pseudonitrowej), a więc odwrotnie jak w tautomerii nitrozo-izonitrozowej. Niewątpliwą przyczyną zwiększonej trwałości formy nitrowej jest efekt rezonansu, którego brak w przypadku formy nitrozowej (Smith i March, 2007).

1.3.6. Tautomeria iminowo-enaminowa



Rysunek 1.3.16 Schemat tautomerii iminowo-enaminowej

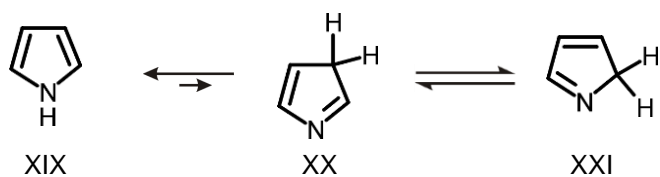
Forma enaminowa jest trwała wówczas, gdy na atomie azotu brak atomu wodoru. W przeciwnym razie dominuje forma iminowa (Smith i March, 2007).

1.4. Tautomeria protonowa w chemii związków heterocyklicznych pięcioczłonowych

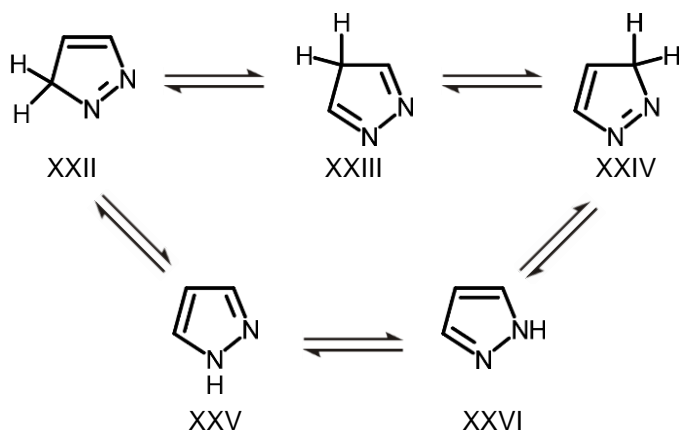
W chemii związków heterocyklicznych można wyróżnić tautomerię protonową anularną (*annular tautomerism*) i łańcucha bocznego (*side-chain tautomerism*). W pierwszym przypadku w przemianie uczestniczą wyłącznie atomy węgla i azotu pierścienia, zaś w drugim atomy pierścienia i podstawnika.

1.4.1. Tautomeria anularna

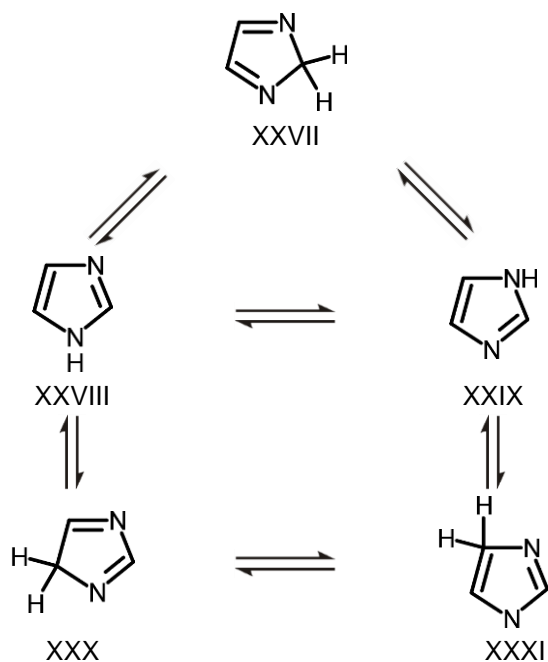
Tautomeria anularna azoli polega na migracji protonu należącego do atomu azotu pierścienia. Na przykładzie niepodstawionego pirolu i jego prostych pochodnych widać, że w przemianie tautomerycznej mogą brać udział atomy azotu i węgla pierścienia. Z uwagi na znacznie mniejszą trwałość struktur niearomatycznych XX i XXI, stan równowagi tautomerycznej jest silnie przesunięty w kierunku formy XIX (Rysunek 1.4.1) (Elguero i in., 1976, 2000).



Rysunek 1.4.1 Przemiana tautomeryczna anularna pirolu



Rysunek 1.4.2 Schemat przemiany tautomerycznej pirazolu



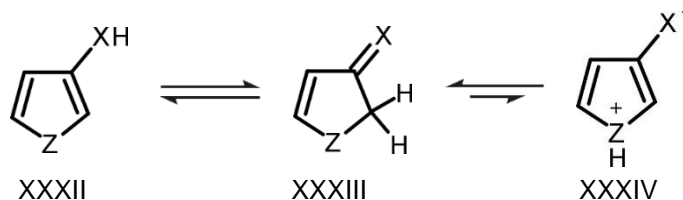
Rysunek 1.4.3 Schemat przemiany tautomerycznej imidazolu

W niepodstawionym pirazolu i imidazolu migracja protonu może odbywać się również pomiędzy atomami azotu i węgla. Utworzone struktury tautomeryczne XXII–XXIV oraz XXVII, XXX, XXXI, (Rysunek 1.4.2, Rysunek 1.4.3) są jednak z reguły bardzo nietrwałe z uwagi na zanik aromatyczności układu heterocyklicznego. Dlatego wymiana protonu najczęściej odbywa się pomiędzy atomami azotu pierścienia (tautomery XXV i XXVI oraz XXVIII i XXIX). Warto zauważyć, iż tautomeria anularna w odróżnieniu od innych

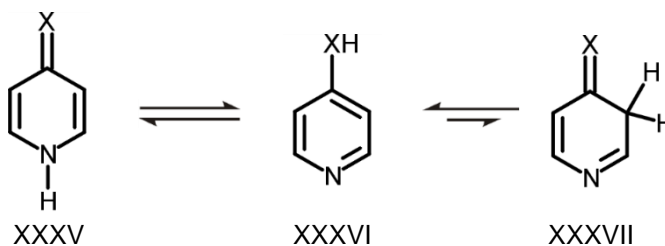
rodzajów tautomerii często prowadzi do dwóch identycznych struktur (struktury pirazolu XXV, XXVI i imidazolu XXVIII, XXIX). Dlatego też przez pewien czas wręcz kwestionowano jej istnienie. Główną przyczyną był znacznie szybszy proces przeniesienia protonu, aniżeli w innych odmianach tautomerii protonowej.

1.4.2. Tautomeria łańcucha bocznego

Większość przemian tautomerycznych występujących w aromatycznych związkach heterocyklicznych obejmuje swoim zasięgiem podstawniki XH, połączone bezpośrednio z pierścieniem aromatycznym, gdzie X reprezentuje atom tlenu, azotu lub siarki. W takich przypadkach przemiana tautomeryczna najczęściej polega na przeniesieniu protonu z grupy XH na heteroatom względnie atom węgla pierścienia. W układach pięcioczłonowych z jednym heteroatomem (XXXII; Rysunek 1.4.4) proton prawie zawsze migruje do atomu węgla pierścienia (XXXIII), ponieważ jego przeniesienie na heteroatom wiązałoby się z utworzeniem nietrwałej postaci jonu obojcnego (XXXIV).



Rysunek 1.4.4 Schemat przemiany tautomerycznej układów pięcioczłonowych z jednym heteroatomem



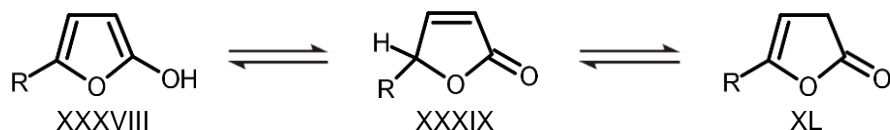
Rysunek 1.4.5 Schemat przemiany tautomerycznej układów sześcioczłonowych z jednym heteroatomem

W przeciwieństwie do układów pięcioczłonowych, w układach heterocyklicznych sześcioczłonowych z jednym heteroatomem (np. pirydyna) atom wodoru podstawnika niemal zawsze migruje do heteroatomu pierścienia (Rysunek 1.4.5). Kierunek przeniesienia protonu w układach heterocyklicznych pięcioczłonowych tłumaczy przemiana keto-enolowa, zaś w układach sześcioczłonowych stopień aromatyczności tworzącego się układu. U tych ostatnich mniejsza trwałość postaci XXXVII w porównaniu z XXXVI spowodowana jest znaczną utratą aromatyczności układu, tylko w niewielkim stopniu kompensowaną sprężeniem układu atomów C=N-C=C-C=X.

1.4.3. Pięciorzłonowe układy heterocykliczne z jednym heteroatomem i potencjalną grupą hydroksylową

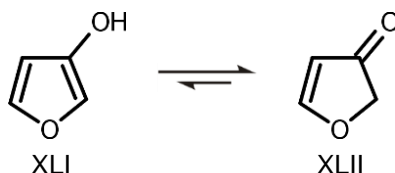
Furan i jego proste pochodne z potencjalną grupą hydroksylową w pozycji α (pozycja C-2) w odniesieniu do heteroatomu tlenu mogą występować w trzech formach tautomerycznych (Rysunek 1.4.6) (Elguero i in., 1976, 2000; Friedrichsen, Traulsen, Elguero i Katritzky, 2000).

Badania wykazały, iż w większości przypadków związki tej grupy posiadają postać 2-okso, przy czym struktura Δ^3 -okso (XXXIX, Rysunek 1.4.6) jest bardziej trwała od struktury Δ^4 -okso (XL). Ta ostatnia obserwacja pozwala wnioskować, iż większy wpływ na stabilizację struktury ma sprzężenie wiązania podwójnego C=C z grupą karbonylową, aniżeli z atomem tlenu pierścienia.



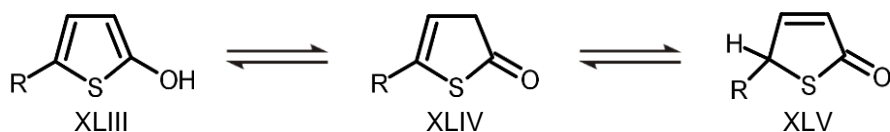
Rysunek 1.4.6 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych α -hydroksyfuranu

β -Hydroksyfuran (XLI, Rysunek 1.4.7) oraz duża liczba jego prostych pochodnych występują głównie w postaci furan-4-onu (XLII).



Rysunek 1.4.7 Schemat przemiany tautomerycznej β -hydroksyfuranu

α -Hydroksytiofen i jego proste pochodne posiadają podobnie jak α -hydroksyfuran trzy potencjalne formy tautomeryczne (Rysunek 1.4.8). W równowadze tautomerycznej, stosunek ilościowy tych trzech tautomerów zależy od rodzaju podstawnika R w pozycji C-5 pierścienia tiofenu. W tabeli 1.4.1 przedstawionej poniżej podano procentowy udział form tautomerycznych prostych pochodny α -hydroksytiofenu z różnymi podstawnikami w pozycji C-5 (Elguero i in., 1976).

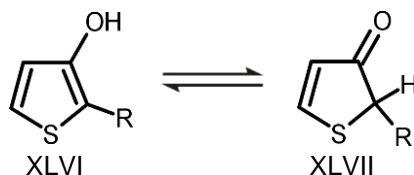


Rysunek 1.4.8 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych α -hydroksytiofenu

Tabela 1.4.1 Procentowy udział form tautomerycznych u pochodnych C5-podstawionych 2-hydroksytyofenu

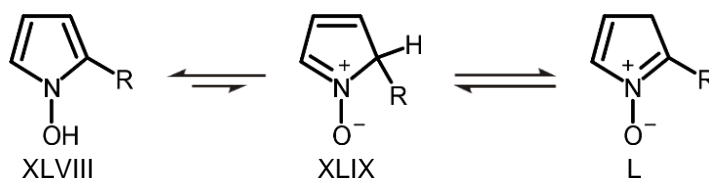
Podstawnik	Forma OH	Forma Δ^4 -okso	Forma Δ^3 -okso
CH ₃	–	20	80
CH ₂ =CH-CH ₃	–	15	85
C ₆ H ₅ CH ₂	–	30	70
SCH ₃	–	15	85
COOC ₂ H ₅	85	15	–

W przypadku β -hydroksytyofenu w równowadze tautomerycznej dominuje forma hydroksy (XLVI, Rysunek 1.4.9), zaś u jego pochodnych z dodatkową grupą alkilową lub aryłową w pozycji C-2 pierścienia, w mieszaninie tautomerycznej występują dwie formy hydroksy i okso (XLVI, XLVII) w porównywalnych ilościach. Obecność w pozycji C-2 podstawnika o charakterze elektrono-akceptorowym sprzyja dominacji w równowadze tautomerycznej formy hydroksy (XLVI).

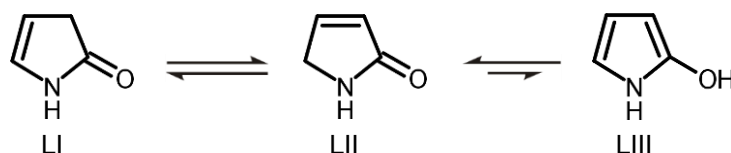


Rysunek 1.4.9 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych β -hydroksytyofenu

Pochodne pirolu z grupą hydroksylową w pozycji N-1 względnie C-2 mogą potencjalnie posiadać trzy formy tautomeryczne (Rysunek 1.4.10, Rysunek 1.4.11). W literaturze pochodne pierwszej grupy występują wyłącznie w postaci N-hydroksypirolu (XLVIII). Przyczyną małej trwałości form tautomerycznych XLIX i L jest zanik aromaticzności układu heterocyklicznego.



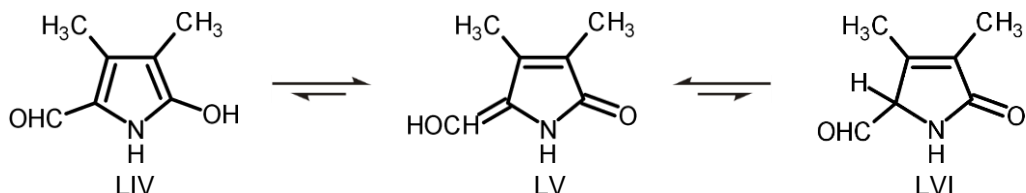
Rysunek 1.4.10 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych N-hydroksypirolu



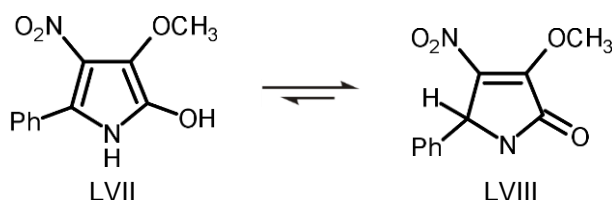
Rysunek 1.4.11 Schemat przemiany tautomerycznej 2-hydroksypirolu

2-Hydroksypirol i jego proste pochodne w rozpuszczalnikach polarnych występują w dwóch z trzech potencjalnie możliwych form tautomerycznych, to jest w formie LI i LII

(Rysunek 1.4.11). Dodatkowa obecność podstawnika o charakterze elektronoakceptorowym w pozycji C-5 pierścienia stabilizuje strukturę Δ^3 -okso (LII). Za przykład mogą posłużyć 5-formylo-2-hydrokso-3,4-dimetylopirol i 5-fenilo-2-hydrokso-3-metokso-4-nitropirol, posiadające w fazie ciekłej i stałej strukturę 5-hydroksymetyleno-3-pirolin-2-onu (LV) i 5-fenilo-3-metokso-4-nitro-3-pirolin-2-onu (LVIII) (Rysunek 1.4.12, Rysunek 1.4.13).

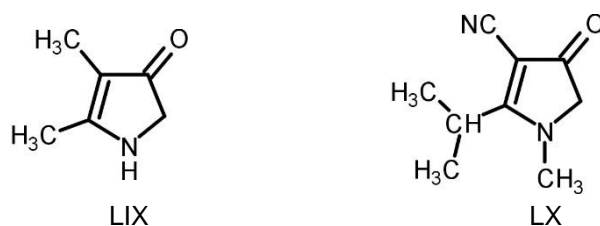


Rysunek 1.4.12 Schemat przemiany tautomerycznej 5-formylo-2-hydrokso-3,4-dimetylopirolu



Rysunek 1.4.13 Schemat przemiany tautomerycznej 5-fenilo-2-hydrokso-3-metokso-4-nitropirolu

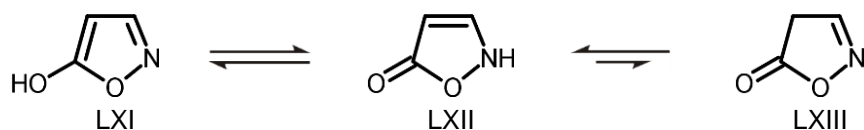
3-Hydroksypirol i jego proste pochodne występują najczęściej w formie okso. 4,5-Dimetylo-3-hydroksypirol, 4-cyjano-5-izopropyl-3-hydrokso-N-metylopirol (LIX, LX, Rysunek 1.4.14) oraz pochodne alkoksykarbonylo-3-hydroksypirolu występują w fazie ciekłej i stałej w postaci 4-pirolin-3-onu.



Rysunek 1.4.14 Forma okso 4,5-dimetylo-3-hydrokso- i 4-cyjano-5-izopropyl-3-hydrokso-N-metylopirolu

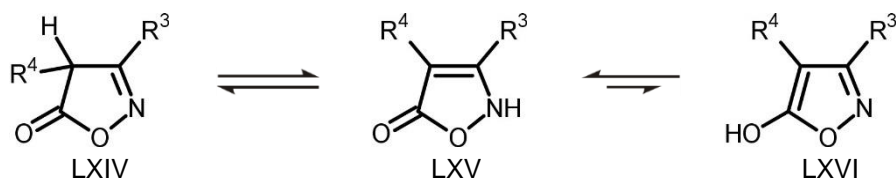
1.4.4. Pięciorzłonowe układy heterocykliczne z dwoma heteroatomami i potencjalną grupą hydroksylową

Izoksazol i jego proste pochodne z potencjalną grupą hydroksylową w pozycji C-5 przyjmują w rozpuszczalnikach niepolarnych lub małopolarnych (np. cykloheksan, CHCl_3) oraz w ciele stałym formę tautomeryczną LXIII (Rysunek 1.4.15). W środowisku wodnym występują natomiast w postaci mieszaniny dwóch form tautomerycznych LXII i LXIII. Forma tautomeryczna LXI jest również obecna, ale w bardzo małych ilościach.



Rysunek 1.4.15 Schemat przemiany tautomerycznej 5-hydroksyizoksazolu

5-Hydroksyizoksazol z dodatkowym podstawnikiem w pozycji C-3 w rozpuszczalnikach niepolarnych i mało polarnych występuje głównie w formie tautomerycznej LXIV. Procentowy udział tej formy w równowadze tautomerycznej zmniejsza się wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika. Obecność dodatkowego podstawnika w pozycji C-4 5-hydroksyizoksazolu powoduje przesunięcie punktu równowagi tautomerycznej w kierunku formy LXV (Rysunek 1.4.16). Podstawnik w pozycji C-4, zdolny utworzyć z grupą C5-hydroksylową wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, może spowodować przesunięcie równowagi tautomerycznej w kierunku dominacji formy LXVI.



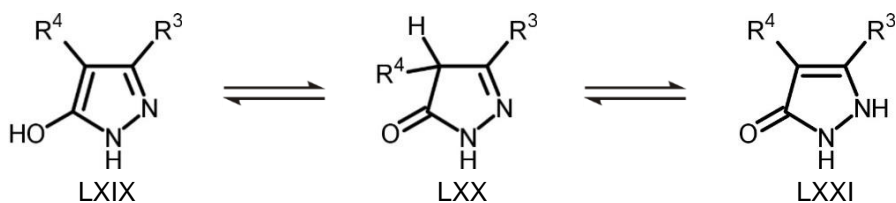
Rysunek 1.4.16 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksyizoksazolu

Pochodne 3- i 4-hydroksyizoksazolu występują, jak wynika z dotychczasowych badań (Minkin, Garnovskii, Elguero, Katritzky i Denisko, 2000), w formie tautomerycznej hydroksy LXVII i LXVIII.



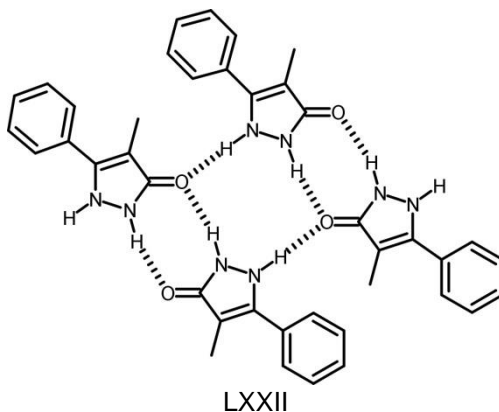
Rysunek 1.4.17 Pochodne 3- i 4- hydroksyizoksazolu

Pochodne 5-hydroksypirazolu w mieszaninie tautomerycznej występują w trzech formach tautomerycznych LXIX-LXXI (Elguero i in., 2000) (Rysunek 1.4.18), chociaż związek potencjalnie może posiadać ich aż osiem.



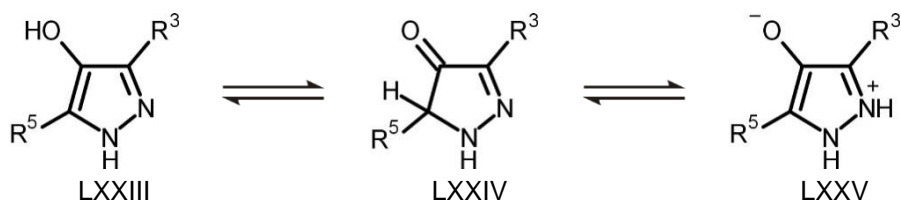
Rysunek 1.4.18 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksypirazolu

Stwierdzono, że w rozpuszczalnikach niepolarnych i mało polarnych w mieszaninie tautomerycznej przeważa forma LXX (Rysunek 1.4.18), zaś w rozpuszczalnikach polarnych forma LXXI (Minkin i in., 2000). W ciele stałym pochodne 5-hydroksypirazolu występują w formie tautomerycznej LXIX lub LXXI. Ostatnią wymienioną formę tautomeryczną stabilizują międzycząsteczkowe wiązania wodorowe (Minkin i in., 2000).



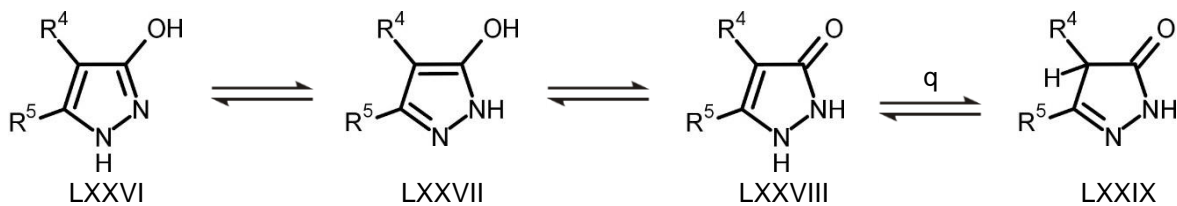
Rysunek 1.4.19 Przykład międzycząsteczkowych wiązań wodorowych typu $N-H \cdots O$ stabilizujących formę tautomeryczną LXXI (Loh, Fun, Ragavan, Vijayakumar i Sarveswari, 2011) (QAKJUI)

4-Hydroksypirazol w rozpuszczalnikach polarnych występuje w postaci mieszaniny trzech form tautomerycznych LXXIII-LXXV (Rysunek 1.4.20), wśród których dominuje forma LXXV o charakterze jonu obojaczego.



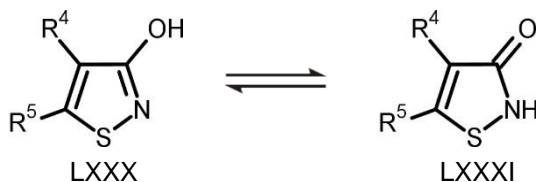
Rysunek 1.4.20 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 4-hydroksypirazolu

Związki z układem 3-hydroksypirazolu występują w postaci mieszaniny czterech form tautomerycznych LXXVI – LXXIX (Rysunek 1.4.21). Przy czym w fazie gazowej, ciele stałym oraz rozpuszczalnikach niepolarnych i polarnych aprotycznych w mieszaninie dominuje forma LXXVI, zaś w rozpuszczalnikach polarnych protonowych forma LXXVII.

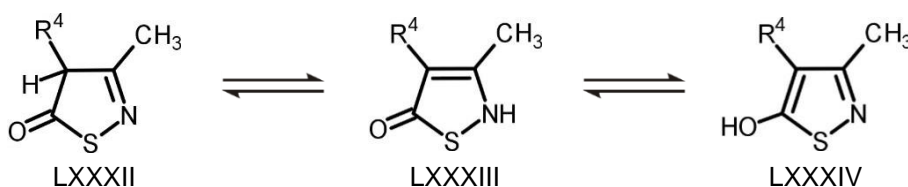


Rysunek 1.4.21 Przemiana tautomeryczna pochodnych 3-hydroksypirazolu

Proste pochodne C3- i C5-hydroksyizotiazolu mogą potencjalnie występować w formach tautomerycznych LXXX i LXXXI (Rysunek 1.4.22) oraz LXXXII-LXXXIV (Rysunek 1.4.23). Stwierdzono, iż dominującą formą tautomeryczną pochodnych 3-hydroksyizotiazolu i 5-hydroksyizotiazolu w rozpuszczalnikach polarnych protonowych i w ciele stałym jest forma LXXX oraz LXXXIII.

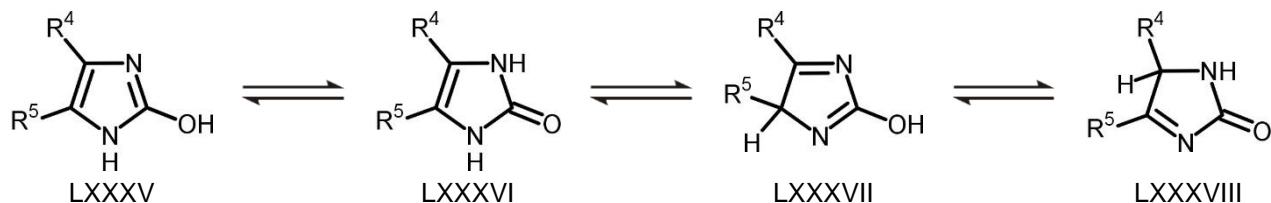


Rysunek 1.4.22 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 3-hydroksyizotiazolu



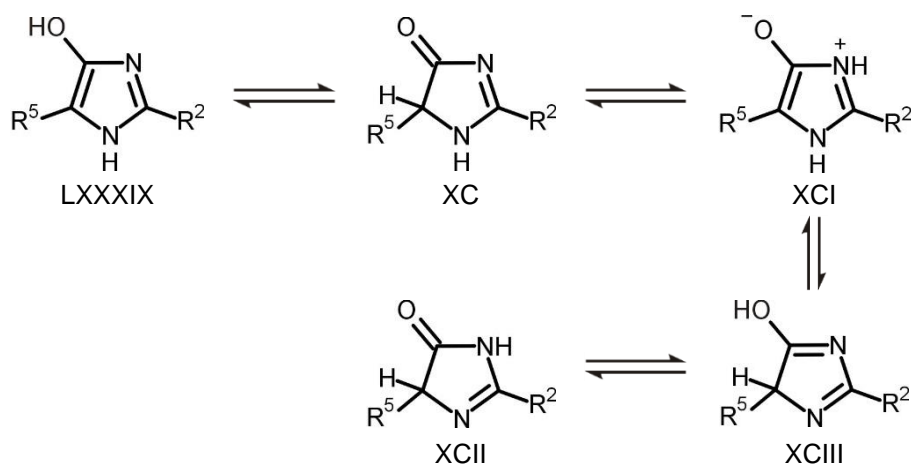
Rysunek 1.4.23 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksyizotiazolu

2-Hydroksyimidazol posiada cztery potencjalne formy tautomeryczne LXXXV-LXXXVIII (Rysunek 1.4.24), podobnie jak jego proste pochodne niepodstawione w pozycji N-1. Gdy pozycja N-1 zostaje podstawiona, liczba możliwych form tautomerycznych ulega redukcji do dwóch, to jest LXXXV i LXXXVI. W pochodnych 2-hydroksyimidazolu zarówno podstawionych, jak i niepodstawionych w pozycji N-1, formą uprzywilejowaną jest LXXXVI.



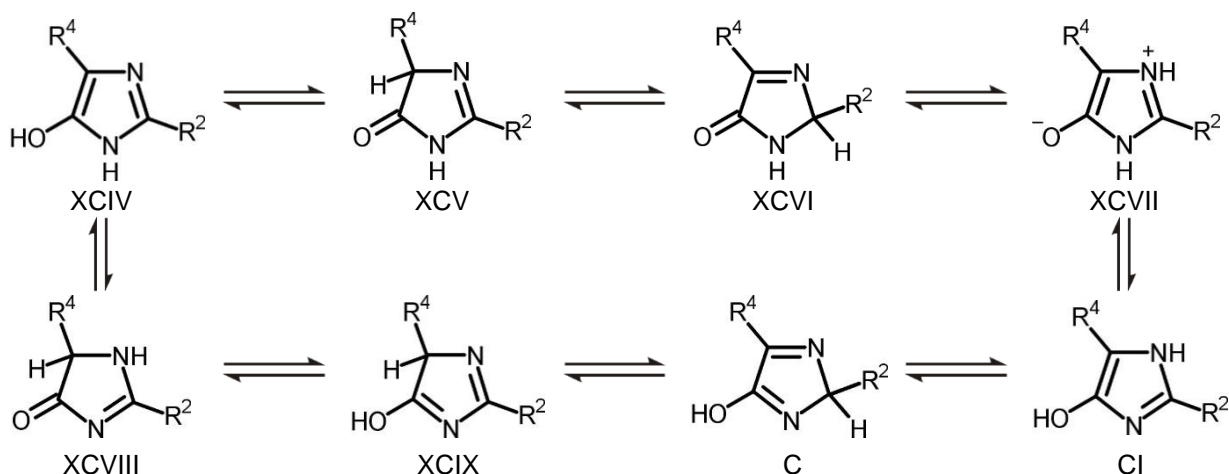
Rysunek 1.4.24 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 2-hydroksyimidazolu

Pochodne 4-hydroksyimidazolu w równowadze tautomerycznej mogą potencjalnie posiadać aż pięć form tautomerycznych LXXXIX-XCIII (Rysunek 1.4.25) (Elguero i in., 2000; Minkin i in., 2000), pod warunkiem jednak, że $R^1 = H$. Gdy $R^1 =$ alkil, aryl, możliwe są tylko trzy formy tautomeryczne (Grimmett, 1984).



Rysunek 1.4.25 Zjawisko tautomerii protonowej pochodnych 4-hydroksyimidazolu

Zjawisko tautomerii protonowej pochodnych 5-hydroksyimidazolu z niepodstawionym atomem azotu N-1 ($R^1 = H$) może obejmować osiem potencjalnych form tautomerycznych (Rysunek 1.4.26), zaś z podstawionym atomem azotu N-1 jest ich dwa razy mniej.

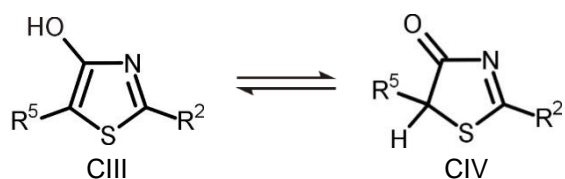


Rysunek 1.4.26 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksyimidazolu

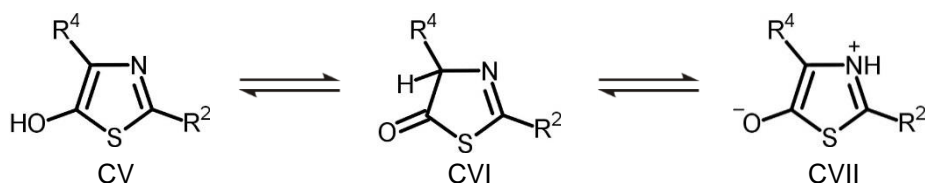
2-Hydroksytiazol i jego proste pochodne w fazie ciekłej występują w formie tautomerycznej okso (CII, Rysunek 1.4.27) (Elguero i in., 2000; Minkin i in., 2000), 4-hydroksytiazol w postaci mieszaniny form tautomerycznych hydroksy i okso (CIII, CIV, Rysunek 1.4.28), zaś 5-hydroksytiazol w postaci hydroksy, okso i jonu obojnego (CV, CVI, CVII, Rysunek 1.4.29).



Rysunek 1.4.27 Forma okso pochodnych 2-hydroksytiazolu



Rysunek 1.4.28 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 4-hydroksytiazolu

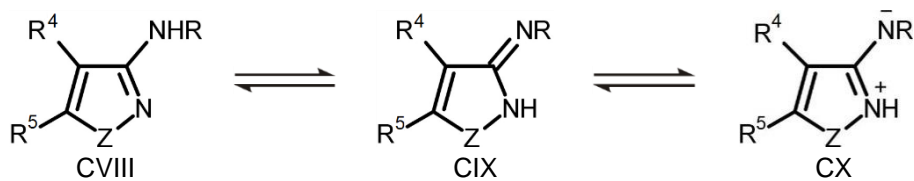


Rysunek 1.4.29 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksytiazolu

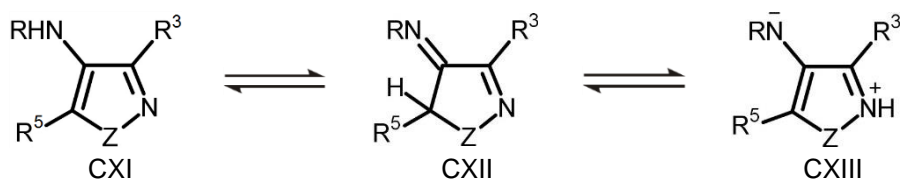
1.4.5. Pięciorzędowe układy heterocykliczne z dwoma heteroatomami i potencjalną grupą aminową

Zjawisko tautomerii protonowej aminowych pochodnych azoli wydaje się być bardziej skomplikowane w porównaniu z pochodnymi hydroksylowymi z uwagi na fakt, iż grupa aminowa może występować nie tylko jako NH_2 , ale także jako NHR . W tym ostatnim przypadku zachodzi konieczność uwzględnienia dodatkowego wpływu podstawnika R na stan równowagi tautomerycznej.

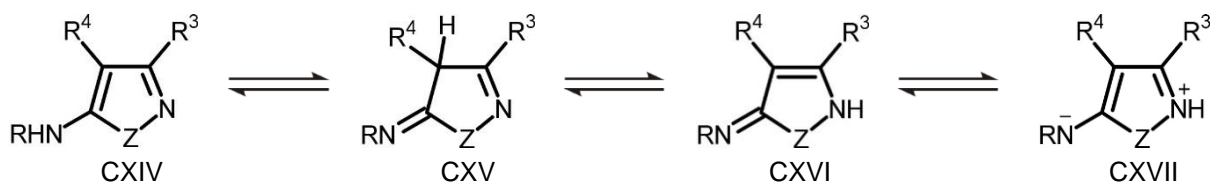
W układzie izooksazolu i izotiazolu grupa aminowa może zajmować trzy różne pozycje, to jest C-3, C-4 i C-5. Pochodne z grupą aminową w pozycji C-3 i C-4 mogą potencjalnie występować w trzech formach tautomerycznych (Rysunek 1.4.30, Rysunek 1.4.31), zaś pochodne z grupą aminową w pozycji C-5 w czterech (Rysunek 1.4.32). Mimo to obydwie te grupy związków (pochodne aminowe izooksazolu i izotiazolu) w fazie ciekłej i stałej występują wyłącznie w formie tautomerycznej aminowej.



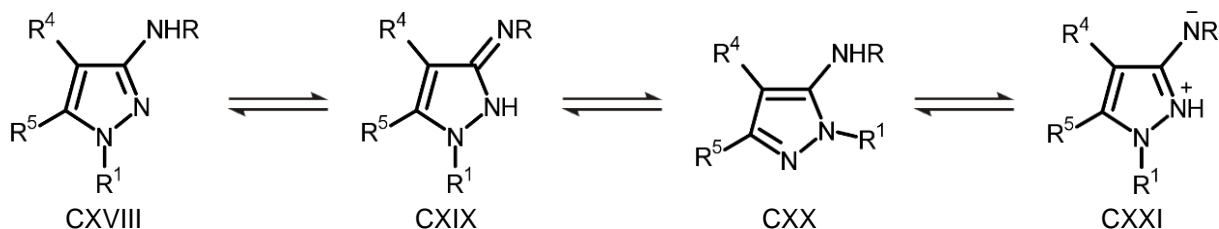
Rysunek 1.4.30 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych izooksazolu lub izotiazolu z grupą aminową w pozycji C-3



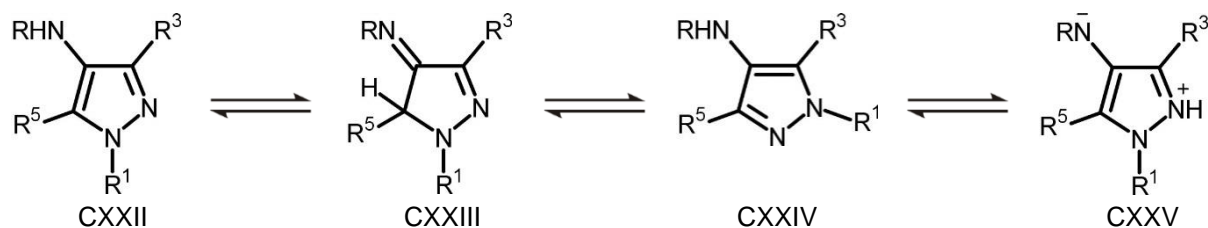
Rysunek 1.4.31 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych izooksazolu lub izotiazolu z grupą aminową w pozycji C-4



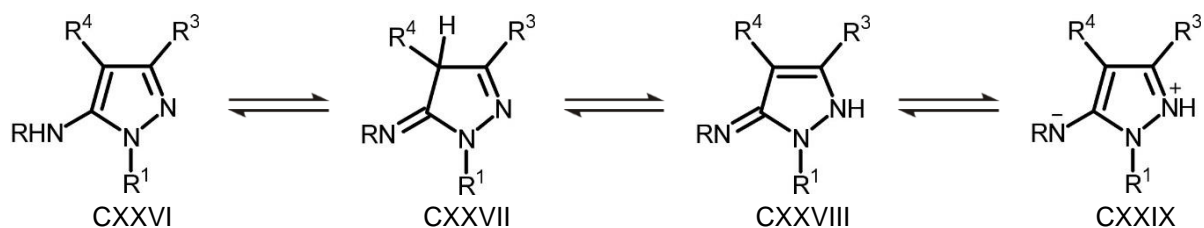
Rysunek 1.4.32 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych izooksazolu lub izotiazolu z grupą aminową w pozycji C-5



Rysunek 1.4.33 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 3-aminopirazolu



Rysunek 1.4.34 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 4-aminopirazolu

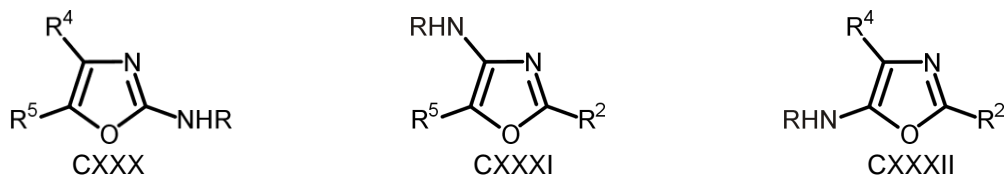


Rysunek 1.4.35 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-aminopirazolu

Każda z pochodnych 3-, 4- i 5-aminopirazolu może potencjalnie posiadać cztery różne formy tautomeryczne (Rysunek 1.4.33, Rysunek 1.4.34, Rysunek 1.4.35). Dostępne w literaturze przykłady pokazują jednak, że wymienione pochodne aminopirazolu występują wyłącznie w formie aminowej (CXVIII, CXXII, CXXVI), podobnie jak wcześniej wspomniane pochodne aminoizooksazolu i aminoizotiazolu. W przypadku C5-arylowych pochodnych 3-aminopirazolu z układem fenyłowym podstawionym w pozycji *para* ($R^5 = 4\text{-X-C}_6\text{H}_4$) stan równowagi tautomerycznej zależy od właściwości elektronowych podstawnika. Stwierdzono, iż podstawnik o właściwościach silnie elektrono-akceptorowych przesunął punkt równowagi tautomerycznej w kierunku formy CXX. Na przykład, pochodne 5-arylo-3-aminopirazolu z podstawnikiem $X = \text{H}$, OCH_3 lub

Cl w pozycji *para* pierścienia fenyłowego przyjmują formę tautomeryczną CXVIII, zaś z podstawnikiem X = NO₂ formę CXX.

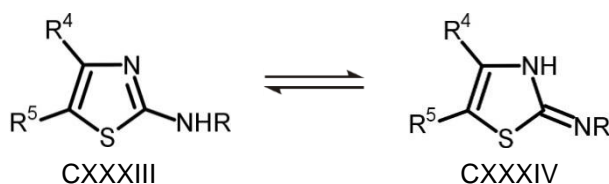
Pochodne C2-, C4- i C5-aminooksazoli w rozpuszczalnikach tak polarnych, jak i niepolarnych występują również wyłącznie w formie aminowej (Rysunek 1.4.36).



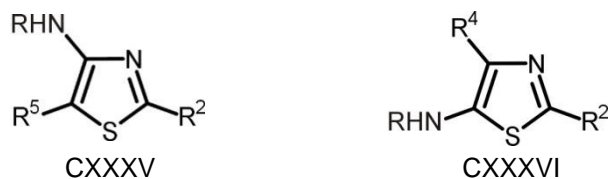
Rysunek 1.4.36 Pochodne C2-, C4- i C5- aminooksazolu

Pochodne 2-aminotiazolu w rozpuszczalnikach różnej polarności występują w dwóch formach tautomerycznych aminowej CXXXIII i iminowej CXXXIV. Przy czym ta pierwsza występuje najczęściej w przewodzie. Sytuacja zmienia się na korzyść formy iminowej wraz ze wzrostem charakteru elektrono-akceptorowego podstawnika R (Elguero i in., 2000; Minkin i in., 2000).

Pochodne 4- i 5-aminotiazolu występują wyłącznie w formie aminowej (CXXXV, CXXXVI, Rysunek 1.4.38).



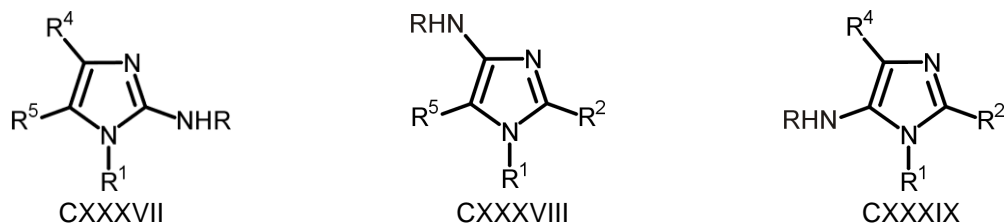
Rysunek 1.4.37 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 2-aminotiazolu



Rysunek 1.4.38 Pochodne 4- i 5-aminotiazolu

Aminoimidazole

Większość pochodnych C2-, C4- i C5-aminoimidazolu, podobnie jak większość wyżej opisanych azoli, posiada formę aminową (Rysunek 1.4.39).



Rysunek 1.4.39 Pochodne C2-, C4- i C5- aminoimidazolu

1.4.6. Wnioski ogólne dotyczące czynników wywierających wpływ na równowagę tautomeryczną

Literatura dostarcza dla grupy azoli znaczny zbiór danych eksperymentalnych opisujących zjawisko tautomerii protonowej tak anularnej, jak i łańcucha bocznego. W większości przypadków nie są to jednak dane, które uzyskano w wyniku badań o charakterze systematycznym. Opracowania dotyczą jedynie strony jakościowej zjawiska. Co więcej, nie znaleziono opracowań dotyczących analizy współzależności pomiędzy strukturą potencjalnych tautomerów, co nie pozwala na łatwe i wiarygodne przewidywanie uprzywilejowanej energetycznie formy tautomerycznej względnie uprzywilejowanego stanu równowagi tautomerycznej w danych warunkach.

Pomimo powyższych mankamentów, można dostrzec pewne tendencje i prawidłowości.

Aminoazole:

- najczęściej występują w formie aminowej.
- formę iminową stabilizują przyłączone do atomu azotu podstawniki o właściwościach silnie elektronoakceptorowych względnie podstawniki połączone z pierścieniem heterocyklicznym, zdolne utworzyć wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z podstawioną grupą iminową,

Hydroksyazole:

- stan równowagi tautomerycznej hydroksy – okso jest zależny od pozycji w pierścieniu tak podstawników, jak i heteroatomów. Większość 2- i 5-hydroksyazoli występuje głównie w formie tautomerycznej okso, podczas gdy ich 3- i 4-izomery w formie hydroksy.

- rodzaj i wzajemne położenie heteroatomów w pierścieniu pięciocłonowym również może mieć wpływ na stan równowagi tautomerycznej. Dotyczy to szczególnie oksazoli i tiazoli.

Wpływ podstawników oraz rozpuszczalników na stan równowagi tautomerycznej przedstawiono na przykładzie pirazolonu.

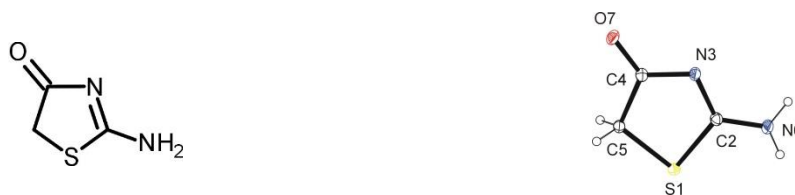
- Zmiana w pozycji N-1 pirazol-5-onu podstawnika metylowego na fenyłowy często zwiększa w mieszaninie tautomerycznej ilościowy udział formy (LXIX) kosztem formy (LXXI). Sformułowanie wniosków ogólnych jest trudne, gdy układ fenyłowy w pozycji N-1 jest podstawiony.
- Obecność podstawnika metylowego w pozycji C-3 pirazol-5-onu powoduje zwiększenie w stanie równowagi tautomerycznej udziału ilościowego formy (LXIX). Rozszerzenie tej obserwacji na serię podstawników o charakterze elektrondonorowym i elektronoakceptorowym pokazało, iż udział ilościowy formy (LXIX) w mieszaninie tautomerycznej zmniejsza się wraz ze zmianą podstawników w porządku $\text{NH}_2 > \text{OC}_2\text{H}_5 > \text{CH}_3 > \text{C}_6\text{H}_5 > \text{H} > \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$.
- W przypadku pochodnych pirazol-5-onu podstawionych w pozycji C-4 udział ilościowy formy (LXIX) w stanie równowagi tautomerycznej zmniejsza się wraz ze zmianą podstawników w porządku $\text{H} > \text{CH}_3 \sim \text{Br} \gg \text{C}_6\text{H}_5, \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5, \text{CN}, \text{NO}_2$. Jednocześnie grupy CH_3 i C_6H_5 zwiększają udział formy (LXXI), zaś grupy $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, CN i NO_2 udział formy (LXX).
- Rozpuszczalniki niepolarne sprzyjają formie (LXIX).
- W rozpuszczalnikach polarnych aprotycznych udział formy tautomerycznej LXX zwiększa się kosztem formy LXIX wraz ze zmianą zasadowości rozpuszczalnika. Obecna w rozpuszczalnikach polarnych aprotycznych forma (LXXI) ulega zmianom bardzo nieznacznym.
- W rozpuszczalnikach polarnych protonowych forma (LXIX) występuje w niewielkich ilościach i raczej się nie zmienia. Natomiast zwiększa się udział formy LXXI kosztem formy LXX wraz ze wzrostem kwasowości rozpuszczalnika. W przypadku 1,4-dimetylo-3-pirazolonu procentowy udział formy LXXI wynoszący w etanolu około 73%, wzrasta do 100% w bardziej kwasowym 2,2,2-trifluoroetanolu. Polarność obydwu rozpuszczalników jest porównywalna.

1.5. Tautomeria protonowa aminowo-iminowa w pochodnych 2-amino(imino)tiazol-4(5H)-onu

Z przeglądu literatury przedmiotu wynika, iż badania zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej prowadzone w grupie pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu trwają nieprzerwanie od kilku dekad, co jednakże nie oznacza, iż były i są one prowadzone na wielką skalę. Godny uwagi wkład w badania zjawiska tautomerii protonowej w tej grupie związków heterocyklicznych wniosło rosyjskie środowisko naukowe. Wyniki badań były publikowane głównie w rosyjskojęzycznym czasopiśmie *Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii*, którego tłumaczenie w języku angielskim ukazuje się od wielu lat pod nazwą *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Większość prac poświęconych tematyce tautomerii protonowej aminowo-iminowej w pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazol-4(5H)-onu, głównie 2-aryloamino(imino)-1,3-tiazol-4(5H)-onu, opublikowanych w wyżej wymienionym czasopiśmie pochodzi z lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku (Basova, Ramsh i Ginak, 1981; Levshin, Grigor'eva, Tsurkan, Tarasyavichus, i in., 1985; Levshin, Grigor'eva, Tsurkan, V'yunov i Ginak, 1985; Ramsh, 1986; Ramsh, Basova, Ginak, Smorygo i Rodin, 1982; Ramsh, Smorygo i Ginak, 1984; Ramsh, Smorygo i Khrabrova, 1985; Ramsh, Smorygo, Khrabrova i Ginak, 1986; Ramsh, Solov'eva i Ginak, 1983a, 1983b, 1983c; Solov'eva, Ramsh i Ginak, 1983a, 1983b; Solov'eva-Yavits, Ramsh i Ginak, 1981).

Struktura 2-aminotiazol-4(5H)-onu (pseudotiohydantoiny), substancji wyjściowej dla celów projektowania nowych związków o działaniu przeciwnowotworowym, była opisywana w wielu pracach (Akerblom, 1967; Amirthalingam i Muralidharan, 1972a, 1972b; Ananthamurthy, Udupa i Murthy, 1973; Brown, 1961; Comrie, 1964; Enchev, Markova i Angelova, 2005; Engoyan, Peresleni, Vlasova, Chizhevskaya i Sheinker, 1978; Khovratovich i Chizhevskaya, 1967; Najer, Giudicelli, Morel i Menin, 1963; Pereseleni, Sheinker i Zosimova, 1965; Ramsh, Ginak, Smorygo, Basova i Sochilin, 1978; Ramsh i in., 1984; Valls, Segarra, Alcalde, Marin i Elguero, 1985). Opinie na temat struktury pseudotiohydantoiny były sprzeczne. Wyniki badań dwóch niezależnych grup badawczych (Amirthalingam i Muralidharan, 1972b; Khovratovich i Chizhevskaya, 1967) wykazały, że pseudotiohydantoina w ciele stałym występuje w formie iminowej. Pierwsza grupa prowadziła badania w oparciu o metodę spektroskopową IR, zaś druga za pomocą metody rentgenograficznej. Późniejsze badania w niektórych przypadkach kwestionowały

poczynione ustalenia. Ostatecznego rozstrzygnięcia, odnoszącego się do postaci tautomerycznej pseudotiohydantoiny w fazie krystalicznej, dokonali Steel i Guard w 1994 roku za pomocą badań rentgenograficznych wykonanych w temperaturze -145°C (Steel i Guard, 1994). Autorzy tej ostatniej pracy wykazali w sposób nie budzący wątpliwości, że związek występuje w formie aminowej (Rysunek 1.5.1), nie zaś w formie iminowej, jak to sugerowali wcześniej Amirthalingam i Muralidharan. W tym miejscu warto wyjaśnić, iż błędne określenie formy tautomerycznej pseudotiohydantoiny przez Amirthalingam i Muralidharan, korzystających z metody rentgenograficznej, wynikało z faktu, iż badaczom nie udało się zlokalizować atomów wodoru na mapie różnicowej Fouriera. Postać tautomeryczną związku określili oni, porównując znalezione długości wiązań C2–N3 [1.336(15) Å] i C2–N6 [1.305(14) Å] z odległością międzyatomową C2–N6 [1.359(9) Å], obserwowaną we wcześniej opublikowanej przez nich strukturze kwasu (2-amino-4-okso-tiazolidyn-5-ylo)octowego (Amirthalingam i Muralidharan, 1972a).



Rysunek 1.5.1 Struktura 2-aminotiazol-4(5H)-onu (pseudotiohydantoina)

Comrie (Comrie, 1964) i Akerblom (Akerblom, 1967), prowadzący badania zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej pseudotiohydantoiny w fazie ciekłej, wykazali metodą spektroskopii UV–Vis, że w roztworze wodnym obecne są obydwie formy tautomeryczne aminowa i iminowa związku, z przewagą tej ostatniej. Z kolei Valls i współpracownicy (Valls i in., 1985), prowadzący badania w DMSO, stwierdzili w oparciu o wyniki analiz spektralnych IR oraz ^1H - i ^{13}C -NMR, że pseudotiohydantoina występuje w tym rozpuszczalniku wyłącznie w formie aminowej.

Badania struktury pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazol-4(5H)-onu, były prowadzone dla fazy stałej i ciekłej, podobnie jak dla samej pseudohydantoiny, wykorzystaniem różnych technik spektroskopowych IR, UV, ^1H - i ^{13}C -NMR oraz niekiedy obliczeń chemii kwantowej. Jako szczególnie przydatną w analizie strukturalnej traktowano spektroskopię IR, pozwalającą na dość łatwe zdaniem autorów odróżnienie form tautomerycznych aminowej i iminowej. Taką możliwość dawała obserwacja wyraźnych różnic w położeniu pasm absorpcyjnych dla drgań normalnych

związanych z rozciąganiem wiązań $\nu\text{C}=\text{O}$ i $\nu\text{C}=\text{N}$. W przypadku formy aminowej obserwowano znacząco niższe częstotliwości drgań $\nu\text{C}=\text{O}$ i $\nu\text{C}=\text{N}$ niż dla formy iminowej (Ramsh i in., 1984, 1985), co tłumaczono obecnością w cząsteczce sprzężonego układu wiązań podwójnych $\text{O}=\text{C}-\text{N}=\text{C}$. Stwierdzono, że intensywności i położenie wspomnianych wyżej pasm absorpcyjnych zmieniają się w zależności od rodzaju podstawnika w pierścieniu fenylovym układu 2-feniloaminowego oraz polarności rozpuszczalnika. Za pomocą analizy widm spektroskopii IR i UV wykazano, że większość badanych związków stanowi mieszaninę dwóch form tautomerycznych oraz, iż w fazie krystalicznej stała równowagi jest przesunięta w porównaniu z roztworami w kierunku formy aminowej. Forma iminowa dominuje natomiast w rozpuszczalnikach głównie niepolarnych lub małopolarnych (np. chloroform, dioksan) i u pochodnych 2-aryloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu z podstawnikami o charakterze elektrono-akceptorowym w pierścieniu fenylovym. Warto w tym miejscu zauważyć, iż w celu rozstrzygnięcia niejednoznaczności dotyczących struktur tautomerycznych dla pochodnych 2-amino(imino)-4-tiazolidynonu niezbędne jest zastosowanie metod rentgenograficznych, których najczęściej brakowało w literaturze przedmiotu (Engoyan i in., 1978; Ramsh, 1986; Ramsh i in., 1983a, 1983b, 1983c, 1985, 1986).

Późniejsze badania, obejmujące okres ostatnich kilkunastu lat, w mniejszym stopniu dotyczyły prac teoretycznych, w większym natomiast prac wielokierunkowych, obejmujących syntezę, analizę struktury związków i badania ich aktywności biologicznej (Abhinit, Ghodke i Pratima, 2009; Bhandari i in., 2009; S. Chen i in., 2007; Ding i in., 2007; Enchev i in., 2005; Galstyan, Karapetyan, Gukasyan, Avetisyan i Struchkov, 1986; Hosseinzadeh i in., 2013; Jain i in., 2012; Lakhan i Singh, 1991; Song i in., 1999; Zhao i in., 2013; Zhou i in., 2008).

Z zebranego piśmiennictwa wynika, iż dotychczasowe badania odnoszące się do zjawiska tautomerii protonowej w grupie pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu, pozostają w dalekim stopniu niewystarczające. Brak badań w tym zakresie na szerszą skalę można zrozumieć, jeżeli weźmie się pod uwagę fakt, iż związki heterocykliczne pięciocłonowe zawierające heteroatomy azotu i siarki nie stanowią jedynej grupy azoli poddawanych badaniu zjawiska tautomerii protonowej (Elguero i in., 1976; Minkin i in., 2000). Często praktyką jest przenoszenie wniosków ogólnych formułowanych w oparciu o jedną grupę azoli na inną.

Jak wspomniano wyżej, w badaniach zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej grupy pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu rzadko sięgano po metody rentgenograficzne, które powinny służyć jako jedno z głównych narzędzi prowadzonej analizy strukturalnej. W Cambridge Structural Database (CSD), wersja 5.35 (Allen, 2002) znaleziono zaledwie 18 zdeponowanych struktur związków posiadających formę tautomeryczną aminową (kody: EKELEL, FIVPIJ, FOWQOY, IHUFAS, IMPTHA12, IMTAZO01, KUKZUM, PACPIU, PTHAZO10, SALYOT, SINCOW, SINQUC, TEBDAH, ULACAM, VELBEU, VEQFAA, WOSMAS, YUQCAP) oraz 11 struktur występujących w formie iminowej (kody: EHITZO, GACXOZ, HEGLUC, HEGMAJ, HEGMEN, HEGMIR, HEGMOX, RIPMOT, ROMXUN, ULACEQ, VAMPUW), w tym dwie z błędnie określoną postacią tautomeryczną (kody identyfikacyjne: GACXOZ, HEGLUC). W przypadku tych ostatnich tezę o błędnym określeniu postaci tautomerycznej w fazie krystalicznej wysunięto na podstawie przeprowadzonej analizy długości wiązań C–N dla form tautomerycznych aminowej i iminowej pozostałych pochodnych 2-amino(imino)1,3-tiazolidyn-4-onu zdeponowanych w bazie CSD. Dla weryfikacji przyjętej tezy postanowiono powtórzyć analizę strukturalną związków identycznych z GACXOZ i HEGLUC w oparciu o metodę dyfrakcji promieni rentgenowskich, w tym przypadku w temperaturze -143°C . Szczegółowy opis struktury związków identycznych z GACXOZ i HEGLUC można znaleźć w rozdziale 6.1.

2. Właściwości biologiczne pochodnych tiazolu

2.1. Układ 1,3-tiazolu – element strukturalny związków biologicznie ważnych

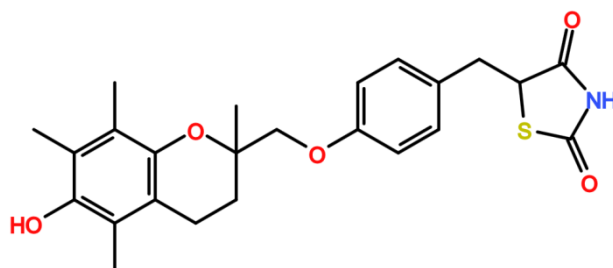
Wolny 1,3-tiazol nie znalazł zastosowania w lecznictwie, jak można domniemywać, głównie z uwagi na jego właściwości toksyczne. Istnieją natomiast liczne doniesienia literaturowe, opisujące szerokie spektrum aktywności farmakologicznej związków, zawierających ten układ heterocykliczny w cząsteczce. Z danych literaturowych wynika, iż wykazują one między innymi działanie przeciwnowotworowe (Havrylyuk i in., 2009, 2010; Lesyk i in., 2006, 2011; Lesyk, Vladzimirska, Holota, Zaprutko i Gzella, 2007; Subtel'na i in., 2010), przeciwzapalne (Goel i in., 1999; Havrylyuk i in., 2009; Holla, Malini, Rao, Sarojini i Kumari, 2003; Ashok Kumar, Rajput i Bhati, 2007; Lesyk i in., 2006, 2011; Subtel'na i in., 2010), przeciwbólowe (Diouf, Depreux, Lesieur, Poupaert i Caignard, 1995; Ashok Kumar i in., 2007), przeciwbakteryjne (Havrylyuk i in., 2009; Holla i in., 2003; Ashok Kumar i in., 2007; Lesyk i in., 2011; Pandeya, Sriram, Nath i DeClercq, 1999; Subtel'na i in., 2010), przeciwpłatkowe (Subtel'na i in., 2010), przeciwgrzybicze (Holla i in., 2003; Ashok Kumar i in., 2007; Pandeya i in., 1999), hipoglikemiczne (Havrylyuk i in., 2009; Lesyk i in., 2006, 2011; Subtel'na i in., 2010), anty-HIV (Pandeya i in., 1999), pobudzające wydzielanie żółci (Lesyk i in., 2006, 2011), antyoksydacyjne (Lesyk i in., 2011), moczopędne (Lesyk i in., 2006, 2011), immunostymulujące (Lesyk i in., 2006), psychotropowe (Diouf i in., 1995), przeciwdrgawkowe (Ashok Kumar i in., 2007; Lesyk i in., 2006; Subtel'na i in., 2010), przeciwarrytmiczne (Subtel'na i in., 2010), hipotensyjne (Subtel'na i in., 2010).

W obszernej grupie związków heterocyklicznych zawierających w cząsteczce układ tiazolu interesującą grupę stanowią pochodne 1,3-tiazol-4(5*H*)-onu. Badania nad tą grupą związków prowadzone są już ponad pół wieku, a w ostatnich kilkunastu latach uległy nawet znacznej intensyfikacji (Brown, 1961; Newkome i Nayak, 1980). Wzmożenie badań przejawia się szybkim wzrostem liczby prac, tak oryginalnych (Tomašić i Mašić, 2012 i prace tam cytowane), jak i przeglądowych (Lesyk i in., 2011; Lesyk i Zimenkovsky, 2004; Prabhakar, Raja Solomon, Gupta i Katti, 2006; Tomašić i Mašić, 2009; Tripathi i in.,

2014; Verma i Saraf, 2008). Warto odnotować, iż w grupie połączeń 1,3-tiazol-4(5*H*)-onu, większość związków farmakologicznie czynnych to pochodne 5-arylidonowe z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym, co potwierdza wcześniejsze ustalenia, iż obecność podstawników w pozycji C-5 pierścienia heterocyklicznego posiada kluczowe znaczenie dla aktywności farmakologicznej związku (Diouf i in., 1995; Goel i in., 1999; Havrylyuk i in., 2009, 2010; Holla i in., 2003; Ashok Kumar i in., 2007; Lesyk i in., 2007; Pandeya i in., 1999; Subtel'na i in., 2010).

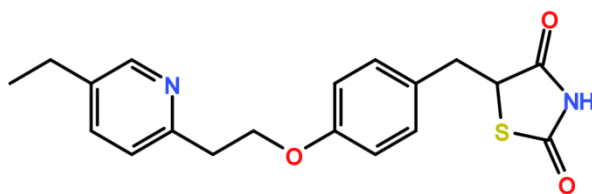
Duże zainteresowanie grupą pochodnych 1,3-tiazol-4(5*H*)-onu wynika z faktu, iż obecny w cząsteczkach układ heterocykliczny stanowi element strukturalny uprzywilejowany w nowoczesnej chemii leków z uwagi na jego wysokie powinowactwo do różnych biotargetów (Tomašić i Mašič, 2012; Welsch, Snyder i Stockwell, 2010). Układ ten stanowi matrycę strukturalną nowatorskich leków, takich jak:

- Troglitazon (Rysunek 2.1.1), pioglitazon (Rysunek 2.1.2) i darglitazon (Rysunek 2.1.3) o działaniu hipoglikemicznym (Reginato i in., 1998).
- Epalrestat (Rysunek 2.1.4) – inhibitor reduktazy aldozy (Kador, Kinoshita i Sharpless, 1985).
- Darbufelon (Rysunek 2.1.5) – inhibitor cyklooksygenazy-2 (COX-2) i 5-lipoksygenazy (5-LOX) (Charlier i Michaux, 2003).
- Etozolin (Rysunek 2.1.6), należący do nowej generacji leków o działaniu moczopędnym (O'Neil, 2001, s. 1818).



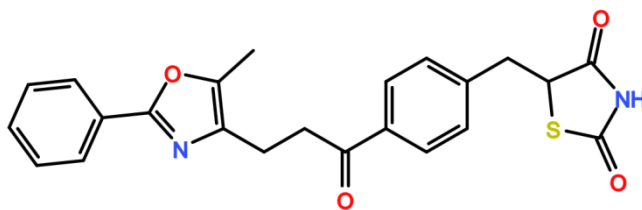
CXL

Rysunek 2.1.1 Troglitazon *{(R,S)-5-(4-[(6-hydroksy-2,5,7,8-tetra-metylo-chroman-2-ylo)metoksy]benzylo) tiazolidyno-2,4-dion}*



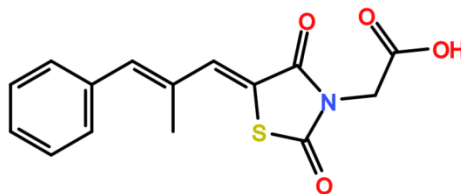
CXL I

Rysunek 2.1.2 Pioglitazon $\{(R,S)\}$ -5-(4-[2-(5-etylopirydyn-2-yl)etoksy]benzylo)tiazolidyno-2,4-dion}



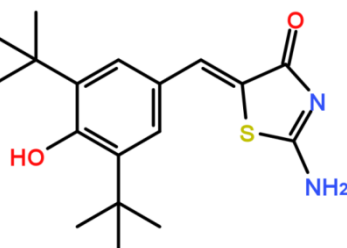
CXL II

Rysunek 2.1.3 Darglitazon $\{5-[(4-[3-(5-metylo-2-fenyl-1,3-oksazol-4-ilo)propanoilo]fenyl)metylo]-1,3-tiazolidyno-2,4-dion\}$



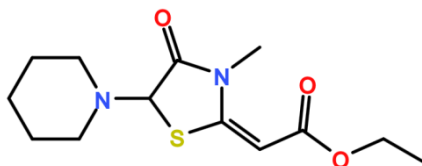
CXL III

Rysunek 2.1.4 Epalrestat $\{kwas\ 2-[(5Z)-5-[(E)-3-fenyl-2-metyloprop-2-enylideno]-4-okso-2-tiokso-3-tiazolidynylo]octowy\}$



CXL IV

Rysunek 2.1.5 Darbufelon $\{(5Z)-2-amino-5-[(4-hydroksy-3,5-bis(2-metylo-2-propylo)benzylideno)-1,3-tiazol-4(5H)-on]\}$



CXL V

Rysunek 2.1.6 Etozolin $\{ester\ etylowy\ kwasu\ (2Z)-(3-metylo-4-okso-5-piperydyn-1-yl-1,3-tiazolidyn-2-ylideno)octowego\}$

Wspomniane wyżej leki z układem tiazolidynodionu w cząsteczce, troglitazon (Rysunek 2.1.1) i pioglitazon (Rysunek 2.1.2), stosowane są w leczeniu cukrzycy typu II u dorosłych tak w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metforminą. Mechanizm działania tych tiazolidynodionów polega na pobudzaniu receptorów jądrowych gamma aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PPAR γ). Efektem tego jest poprawa wychwytu glukozy i jej zużycia w mięśniach szkieletowych, pobudzenie glikolizy, hamowanie glukoneogenezy w hepatocytach oraz poprawa wydzielania insuliny w komórkach β trzustki. Skutkiem jest obniżenie zarówno stężenia glukozy na czczo, jak i hiperglikemii poposiłkowej, a ponadto zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu (Pacholczyk, Ferenc i Kowalski, 2008).

Pochodne 2,4-tiazolidynodionu, w tym preparat leczniczy troglitazon, zmniejszają również wewnątrzkomórkowe stężenie jonów Ca^{2+} , co prowadzi do zahamowania inicjacji translacji i zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1. Regulacja syntezy białka na poziomie inicjacji translacji odgrywa kluczową rolę w regulacji wzrostu komórek i rozwoju nowotworu. Dlatego możliwość jej przerywania jest uważana za obiecujący kierunek w terapii przeciwnowotworowej (H. Chen i in., 2004).

Podwyższony poziom glukozy we krwi prowadzi do wystąpienia poważnych powikłań, które często ujawniają się dopiero po dłuższym czasie. Jedną z przyczyn powikłań cukrzycy jest nasilenie przemian glukozy (aktywacja szlaku poliolowego) i w efekcie zwiększenie produkcji sorbitolu. Ten ostatni jest produktem pośrednim przemiany glukozy we fruktozę, katalizowanej przez enzym reduktazę aldozową. W warunkach hiperglikemii następuje nasilenie tego procesu i w konsekwencji nagromadzenie sorbitolu w komórkach tkanki nerwowej. Towarzyszy temu wzrost molarności płynu komórkowego, dokomórkowy napływ wody, obrzęk i uszkodzenie komórek Schwanna (demielinizacja) (Koziarska-Rościszewska, 2001). Obecnie poszukiwane są inhibitory reduktazy aldozowej, których głównym celem jest zahamowanie oraz złagodzenie objawów neuropatii cukrzycowej. Układ 2,4-tiazolidynodionu stanowi matrycę strukturalną zarejestrowanego inhibitora reduktazy aldozowej – epalrestatu (Ramirez i Borja, 2008) (Rysunek 2.1.4).

Darbufelon (Rysunek 2.1.5) jest substancją o działaniu przeciwzapalnym. Jest on inhibitorem syntezy prostaglandyn i leukotrienów, na drodze hamowania aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz 5-lipoksygenazy (5-LOX). Inhibicja COX-1 jest znacznie słabsza ($IC_{50} = 20 \mu M$ dla COX-1, przy $IC_{50} = 0,19 \mu M$ dla COX-2). Hamowanie

aktywności cyklooksygenazy przez darbufelon jest zależne od czasu; po 30-minutowej inkubacji jest dwudziestokrotnie silniejsze niż bez preinkubacji. Darbufelon jest niekompetycyjnym inhibitorem COX-2 (Johnson, Marletta i Dyer, 2001). Kwas arachidonowy oraz inhibitory COX nie zmieniają powinowactwa darbufelonu do enzymu. Wydaje się, że hamowanie COX-2 wynika z wykorzystania nierozpoznanego wcześniej miejsca wiązania enzymu. Darbufelon znalazł zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz kości.

Obecność stanu zapalnego odgrywa istotną rolę w rozwoju nowotworów płuc. Ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą mieć działanie chemoprewencyjne i pomocnicze w chemioterapii, sprawdzono przeciwnowotworową aktywność darbufelonu. Okazało się, że preparat ten hamował proliferację linii komórkowej niedrobnokomórkowego raka płuc w sposób zależny od dawki oraz indukował zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G0/G1 poprzez zwiększenie ekspresji białka p27. Darbufelon indukował również apoptozę dzięki aktywacji kaspazy-3 i kaspazy-8 (Ye i in., 2010). Podobne działanie stwierdzono również w raku żołądka (Xu, Liu i Xie, 2011).

Etozolin (Rysunek 2.1.6) jest lekiem należącym do diuretyków. Miejscem jego działania jest grube ramię wstępujące pętli Henlego (Nau, Steldinger i Ivan, 1982). Wykazuje on działanie moczopędne i saluretyczne, czego efektem jest obniżenie ciśnienia krwi. Porównanie jego działania z furosemidem i tiazydami pokazuje, że w podobnym stopniu wpływa na eliminację z moczem wody i jonów sodowych, powoduje jednak mniejsze wydalanie jonów potasowych i chlorkowych oraz mniejszą aktywację układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron). Etozolin prawdopodobnie wpływa na syntezę prostaglandyn. W przeciwieństwie do chlortalidonu, nie powoduje wzrostu częstości akcji serca i nie obniża stężenia jonów potasowych, zwiększa natomiast stężenie PGE₂ w osoczu (Nami i in., 1991). Działanie etozolinu nie jest tak szybkie jak w przypadku furosemidu. Preparat wykazuje za to znacznie dłuższy okres działania diuretycznego (do 24 godzin). Etozolin uwalnia reninę prawie dwukrotnie wolniej niż furosemid. Ale już wpływ obydwu leków na układ współczulny jest podobny. Etozolin może być stosowany w kontroli nadciśnienia tętniczego zarówno u pacjentów z prawidłową, jak i zaburzoną czynnością nerek. Odpowiedzialny za aktywność etozolinu jest jego metabolit, ozolinon. Nie ulega on w organizmie kumulacji w przypadku przewlekłej niewydolności nerek. Poza istotnym obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, etozolin powoduje

znaczące zmniejszenie masy ciała. Podczas kuracji lekiem poziom elektrolitów we krwi zostaje zachowany (Knauf i in., 1984).

Wśród związków z układem 1,3-tiazol-4(5*H*)-onu na uwagę zasługują pochodne 2-amino(imino)-1,3-tiazol-4(5*H*)-onu ulegające zjawisku tautomerii protonowej głównie aminowo-iminowej z uwagi na obiecujące wyniki badań ich aktywności farmakologicznej. Najnowsze wyniki badań uzyskane przez zespół badawczy profesora Lesyka z Narodowego Lwowskiego Uniwersytetu Medycznego pokazały, że związki ulegające zjawisku tautomerii protonowej aminowo-iminowej, w porównaniu ze swymi analogami z dodatkową grupą metylową na jednym z atomów azotu układu amidynowego, wykazują znacznie wyższą aktywność farmakologiczną. Przykładowo pochodne 5-arylideno-2-(4-hydroksyfenylo)amino-1,3-tiazol-4(5*H*)-onu, odznaczają się wysoką aktywnością przeciwnowotworową i antyoksydacyjną w odróżnieniu od swych analogów z dodatkową grupą metylową w pozycji N-6 (Rysunek 2.1.7), których poziom aktywności jest niski. (Lesyk, 2015). Poczyniona obserwacja sugeruje, że utrata podatności pochodnych 2-aminotiazol-4(5*H*)-onu na tautomerię protonową aminowo-iminową skutkuje utratą elastyczności cząsteczki, ułatwiającej łączenie się z właściwym biotargetem.



Rysunek 2.1.7 Pochodne 5-arylideno-2-(4-hydroksyfenylo)amino-1,3-tiazol-4(5*H*)-onu i ich analogi z dodatkową grupą metylową w pozycji N-6

3. Metodologia badań rentgenograficznych

3.1. Zastosowania programów w krystalografii

Programy komputerowe stosowane w krystalografii możemy podzielić na kilka grup w zależności od ich przeznaczenia. Są one wykorzystywane w szczególności do:

1. kontroli, monitorowania eksperymentu dyfraktometrycznego,
2. obróbki zdjęć i integracji danych z detektorów,
3. wyznaczania komórki elementarnej i grupy symetrii,
4. rozwiązywania problemu fazowego,
5. udokładniania modelu struktury krystalicznej,
6. wizualizacji struktury krystalicznej,
7. walidacji danych,
8. gromadzenia struktur w bazach danych.

Niniejszy rozdział poświęcony jest głównie metodom i programom komputerowym wykorzystywanym w badaniach związków organicznych o cząsteczkach liczących mniej niż 1000 atomów.

3.2. Kontrola pomiaru i obróbka danych

Do przeprowadzenia i monitorowania eksperymentu dyfraktometrycznego służą zazwyczaj pakiety programów dostarczane przez producenta wraz z zestawem dyfraktometru. Popularne w Polsce firmy Agilent i Bruker rozwijają pakiety programów, pierwsza CRYALISPRO (Agilent, 2014), druga APEX2 (Bruker, 2014). W ośrodkach synchrotronowych stosuje się specjalne, dedykowane oprogramowanie. Do obróbki danych dyfraktometrycznych substancji małowielkościowych najczęściej służą wspomniane już pakiety CRYALISPRO i APEX2, zaś w obróbce danych dla substancji makrocząsteczkowych (białkowych) korzysta się z pakietów PHENIX (Adams i in., 2010), CPP4 (Winn i in., 2011), HKL3000 (Minor, Cymborowski, Otwinowski i Chruszcz, 2006) Pakiety do obróbki danych makrocząsteczkowych wykorzystują między innymi programy MOSFLM (NATO Advanced Study Institute on Evolving Methods for Macromolecular Crystallography: the Structural Path to the Understanding of the Mechanism of Action of

CBRN Agents, 2007, ss. 41–51), XDS (Kabsch, 2010) i DENZO (Otwinowski i Minor, 1997). Większość z wymienionych programów pozwala na indeksację i integrację zbioru refleksów, oszacowanie intensywności tła, określenie parametrów komórki elementarnej, wyliczenie mozaikowości kryształu, a także wprowadzenie poprawek na polaryzację Lorenza i na absorbcję. Tę ostatnią poprawkę pozwalają obliczyć również takie narzędzia, jak SADABS (Bruker, 2014), SORTAV (Blessing, 1995) oraz SCALA (Evans, 2006).

Przed rozpoczęciem próby rozwiązania struktury kryształu należy prawidłowo określić jego symetrię. Temu celowi służą pakiety CRYCALISPRO oraz APEX2. W razie trudności można wspomóc się programem XPREP (Bruker, 2014). W ramach programu PLATON (Spek, 2009) jest dostępna procedura TWINROTMAT, pozwalająca na wyznaczenie macierzy orientacji oraz oszacowanie procentowego udziału domen w kryształach zbliźnionych.

3.3. Rozwiązywanie problemu fazowego

3.3.1. Funkcja gęstości elektronowej

Promieniowanie rentgenowskie oddziałuje z elektronami na powłokach elektronowych atomów. W eksperymencie dyfraktometrycznym bombardując kryształ wiązką promieniowania rentgenowskiego badamy tak zwaną funkcję gęstości elektronowej, czyli średnie położenia elektronów w czasie i przestrzeni. Kryształ jest strukturą uporządkowaną, dlatego też, podobnie jak każda siatka dyfrakcyjna, daje dyskretny obraz dyfrakcyjny. Otrzymany obraz może być interpretowany jako transformata Fouriera funkcji gęstości elektronowej. W eksperymencie mierzymy intensywności refleksów, w których zakodowana jest informacja o funkcji gęstości elektronowej, to znaczy informacja o położeniach atomów w kryształach.

Po określeniu wartości parametrów komórki elementarnej, symetrii kryształu, wyznaczeniu intensywności refleksów i błędów pomiaru przechodzi się do rozwiązania struktury związku. W tym celu należy uzyskać początkowy zbiór faz pozwalający obliczyć wstępny model struktury krystalicznej, innymi słowy rozwiązać tak zwany problem fazowy. Kolejne kroki polegają na budowaniu bardziej skomplikowanego modelu, coraz bliższego strukturze rzeczywistej. Rozbieżność pomiędzy zbiorem refleksów obliczonym

dla uzyskanego modelu a danymi doświadczalnymi wyrażają czynniki rozbieżności konwencjonalny (R), ważony (wR) i parametr S .

$$R = \frac{\sum_{hkl} \|F_o(hkl) - F_c(hkl)\|}{\sum_{hkl} |F_o(hkl)|}, \quad (3.3.1)$$

$$wR = \sqrt{\frac{\sum_{hkl} w(F_o^2(hkl) - F_c^2(hkl))^2}{\sum_{hkl} w(F_o^2(hkl))^2}}, \quad (3.3.2)$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{hkl} w(F_o^2(hkl) - F_c^2(hkl))^2}{m - n}}. \quad (3.3.3)$$

Czynnik wagowy w wyraża się wzorem:

$$w = \frac{1}{\sigma^2 F_o^2(hkl) + (aP)^2 + bP}, \quad P = \frac{F_o^2(hkl) + 2F_c^2(hkl)}{3}, \quad (3.3.4)$$

symbol σ oznacza błąd pomiaru, zaś m i n odpowiednio liczbę refleksów o intensywności $I \geq 2\sigma$ i liczbę udokładnianych parametrów.

Z funkcji gęstości elektronowej za pomocą transformaty Fouriera można uzyskać czynnik struktury $F(hkl)$.

$$F(hkl) = \int \rho(xyz) e^{2\pi i(hx+ky+lz)} dV. \quad (3.3.5)$$

Dla skończonego zbioru N atomów o położeniach (x_j, y_j, z_j) we współrzędnych ułamkowych oraz o atomowych czynnikach rozpraszania f_j , opisujących kształt orbitali elektronowych, czynnik struktury $F(hkl)$ wyraża się wzorem:

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)}. \quad (3.3.6)$$

Znając zespolone wartości czynnika struktury $F(hkl)$ można wyliczyć funkcję gęstości elektronowej ρ w punkcie (x, y, z) odwrotną transformatą Fouriera:

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} F(hkl) e^{-2\pi i(hx+ky+lz)}, \quad (3.3.7)$$

gdzie V oznacza objętość komórki elementarnej. Wzór na gęstość elektronową można zapisać za pomocą zmierzonej eksperymentalnie amplitudy $|F(hkl)|$ oraz fazy $\Phi(hkl)$, której niestety nie znamy.

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} |F(hkl)| e^{i\Phi(hkl)} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (3.3.8)$$

Rozwiązanie problemu fazowego sprowadza się do wyznaczenia zbioru faz $\Phi(hkl)$, co pozwoli na uzyskanie wstępnego modelu struktury.

Stosowane są następujące metody rozwiązywania problemu fazowego:

- metoda Pattersona oraz podstawienia cząsteczkowego,
- metody bezpośrednie – wykorzystujące zależności w przestrzeni odwrotnej,
- metody modyfikacji gęstości elektronowej w przestrzeni rzeczywistej, np. odwracania ładunku (*charge flipping*),
- metody dualne,
- metody bazujące na rozpraszaniu anomalnym (SAD *Single wavelength anomalous dispersion*, MAD *Multi-wavelength anomalous dispersion*).

Wspomniane metody są niezależne od siebie, ponadto opierają się na różnych założeniach i podstawach teoretycznych. Nie można wśród nich wskazać tej najlepszej, raczej się wzajemnie uzupełniają. W przypadku braku rozwiązania struktury metodami bezpośrednimi warto zastosować na przykład metodę odwracania ładunku (*charge flipping*) lub metody dualne.

3.3.2. Znormalizowany czynnik struktury

Czynnik struktury $F(hkl)$, wyrażony wzorem (3.3.9), reprezentuje strukturę rzeczywistą o skończonych wymiarach, na którą składają się atomy o różnej gęstości elektronowej, wykazujące drgania termiczne.

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{-\tilde{B}_j(hkl)} e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)}, \quad (3.3.9)$$

gdzie

$$\frac{|hkl|}{2} = \frac{\sin(\theta)}{\lambda} = s, \quad (3.3.10)$$

$$\tilde{B}_j(hkl) = B_j \frac{|hkl|}{2} = B_j \frac{\sin(\theta)}{\lambda} = B_j s. \quad (3.3.11)$$

W rozważaniach teoretycznych wygodniej jest posługiwać się tak zwanym znormalizowanym czynnikiem struktury $E(hkl)$ (3.3.12), który reprezentuje uproszczony model, złożony z punktowych, jednakowych i nieruchomych atomów (Hauptman i Karle, 1956; Karle i Hauptman, 1956).

$$E(hkl)^2 = \frac{E'(hkl)^2}{\varepsilon(hkl)} = \frac{|F_p(hkl)|^2}{\varepsilon(hkl) \sum_{j=1}^N f_j^2(hkl)} \quad (3.3.12)$$

Wielkość $F_p(hkl)$ w powyższym wzorze oznacza czynnik struktury dla modelu teoretycznego, którego atomy nie wykazują drgań termicznych (3.3.13), $f_j(hkl)$ to atomowy czynnik rozpraszania, natomiast $\varepsilon(hkl)$ współczynniki o wartościach liczb naturalnych, zależnych od symetrii grupy przestrzennej. Wartości $\varepsilon(hkl)$ można znaleźć w Międzynarodowych Tablicach Krystalograficznych, część B, Rozdział 2.1 (Shmueli i Wilson, 2006).

$$F_p(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j(hkl) e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)}. \quad (3.3.13)$$

W równaniu (3.3.14) wielkość $E'(hkl)$ oznacza quasi-znormalizowany czynnik struktury, który różni się od znormalizowanego czynnika struktury $E(hkl)$ tylko o współczynnik $\varepsilon(hkl)$, co oznacza że fizyczna interpretacja obydwu tych czynników jest taka sama.

$$E'(hkl)^2 = \frac{|F_p(hkl)|^2}{\sum_{j=1}^N f_j^2(hkl)}. \quad (3.3.14)$$

Wielkość teoretyczną czynnika $F_p(hkl)$ obecnego we wzorze (3.3.13) można określić z danych doświadczalnych $F(hkl)$. W tym celu należy oszacować wartość czynnika skali t i ogólnego (średniego), izotropowego parametru przemieszczenia atomów B .

Do dalszych rozważań wygodnie jest wprowadzić wielkość $F_{rel}(hkl)$, która różni się od $F(hkl)$ tylko o czynnik skali t .

$$F_{rel}(hkl) = t |F(hkl)|. \quad (3.3.15)$$

Uwzględniając wzór (3.3.9) równanie (3.3.15) przyjmuje postać:

$$F_{rel}(hkl) = t \left| \sum_{j=1}^N f_j(hkl) e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} e^{-B_j s^2} \right|. \quad (3.3.16)$$

Zakładając, że wszystkie indywidualne parametry przemieszczenia B_j są takie same, wzór (3.3.16) upraszcza się do postaci:

$$F_{rel}(hkl) = t e^{-Bs^2} |F_p(hkl)|. \quad (3.3.17)$$

$$|F_p(hkl)|^2 = \frac{F_{rel}(hkl)^2}{t^2 e^{-2Bs^2}} \quad (3.3.18)$$

Czynnik struktury $|F_p(hkl)|^2$ można wyrazić wzorem:

$$|F_p(hkl)|^2 = F_p(hkl)F_p(hkl)^* = \left(\sum_{j=1}^N f_j(hkl) e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \right) \left(\sum_{j=1}^N f_j(hkl) e^{-2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \right) \quad (3.3.19)$$

Po wymnożeniu i rozdzieleniu sum otrzymujemy:

$$|F_p(hkl)|^2 = \sum_{j=1}^N f_j^2(hkl) + \left(\sum_{\substack{m=1 \\ m \neq n}}^N \sum_{n=1}^N f_m(hkl) f_n(hkl) e^{2\pi i(h(x_m - x_n) + k(y_m - y_n) + l(z_m - z_n))} \right) \quad (3.3.20)$$

Zauważmy, że w drugim członie sumy występuje taka sama liczba składników dodatnich i ujemnych. Dla dużej liczby indeksów hkl wyrażenie to będzie dążyć do zera, a wartość średnia $\langle |F_p(hkl)|^2 \rangle$ wyniesie:

$$\langle |F_p(hkl)|^2 \rangle = \sum_{j=1}^N f_j^2(hkl) \quad (3.3.21)$$

Dla przedziału kąтового s równanie (3.3.18) przyjmie postać:

$$K(s^2) = t^2 e^{-2Bs^2} = \frac{\langle F_{rel}(hkl)^2 \rangle}{\langle |F_p(hkl)|^2 \rangle} \quad (3.3.22)$$

lub

$$K(s^2) = t^2 e^{-2Bs^2} = \frac{\langle F_{rel}(hkl)^2 \rangle}{\sum_{j=1}^N f_j^2(hkl)} \quad (3.3.23)$$

Po zlogarytmowaniu ostatniej zależności otrzymujemy funkcję liniową parametru s^2 :

$$K(s^2) = -2Bs^2 + \ln t^2 \quad (3.3.24)$$

o nachyleniu $-2B$ i przesunięciu $\ln(t^2)$. W praktyce, uzyskanie wartości $E(hkl)$ wymaga wyznaczenia przedziałów s w taki sposób, aby w każdym z nich liczba czynników struktury była porównywalna. Dla każdego przedziału oblicza się średnie wartości czynników struktury i sumę atomowych czynników rozpraszania w punkcie s . Iloraz tych dwóch wartości średnich pozwala uzyskać punkty odniesienia, w oparciu o które, otrzymuje się metodą regresji liniowej prostą. Na podstawie tej ostatniej wylicza się

obydwa szukane parametry t i B . Następnie wartość znormalizowanego czynnika struktury dla każdego $F_{rel}(hkl)$ wyznacza się za pomocą wzoru:

$$E(hkl)^2 = \frac{|F_{rel}(hkl)|^2}{t^2 e^{-2Bs^2} \varepsilon(hkl) \sum_{j=1}^N f_j^2(hkl)} \quad (3.3.25)$$

3.3.3. Rozkład asymptotyczny znormalizowanego czynnika struktury

Przystąpienie do rozwiązywania struktury metodami bezpośrednimi wymaga określenia symetrii kryształu. Jak wiadomo, określenie sieci Bravais i znalezienie elementów symetrii, jak osie śrubowe i płaszczyzny poślizgu, umożliwiają obserwowane wygaszenie systematyczne w sieci odwrotnej. Obecność centrum symetrii lub jego brak w kryształach pozwala wykazać natomiast statystyka rozkładu znormalizowanego czynnika struktury $E(hkl)$.

Rozkład znormalizowanego czynnika struktury $|E(hkl)|$ jest różny dla struktur centrowanych i niecentrosymetrycznych. Wilson (Wilson, 1949) wyprowadził rozkłady asymptotyczne funkcji gęstości prawdopodobieństwa znormalizowanego czynnika struktury $|E(hkl)|$ dla grupy przestrzennej $P1$ (3.3.26) i $P\bar{1}$ (3.3.27).

$$p_a(|E|) = 2|E|e^{-|E|^2} \quad (3.3.26)$$

$$p_c(|E|) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} e^{-\frac{1}{2}|E|^2} \quad (3.3.27)$$

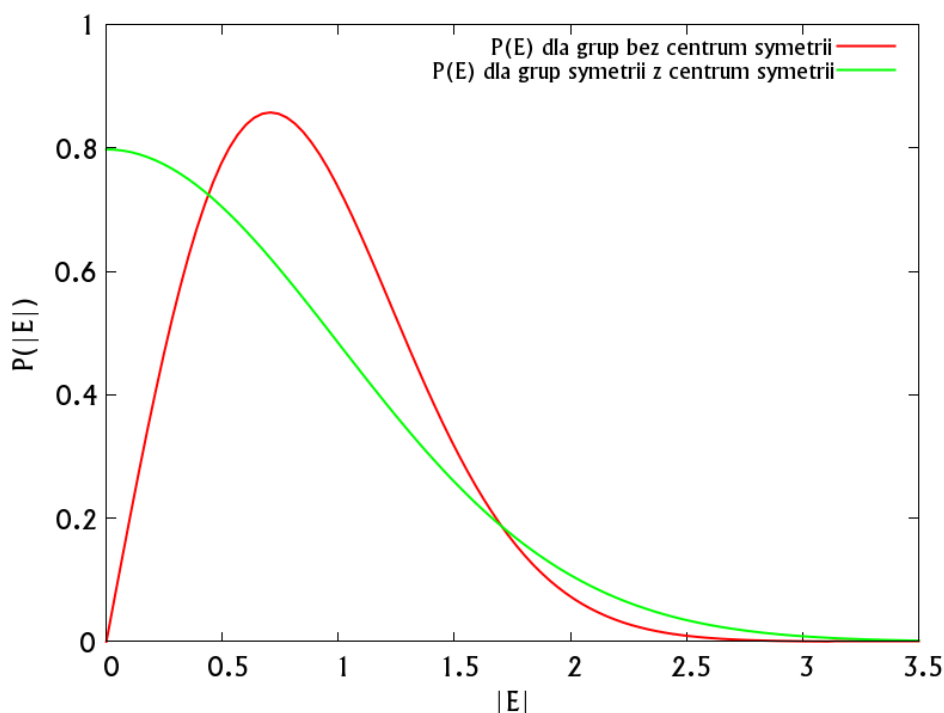
Do wyprowadzenia rozkładów asymptotycznych Wilson przyjął następujące założenia:

- wszystkie atomy są tego samego rodzaju,
- w komórce elementarnej jest stosunkowo dużo atomów,
- pozycje atomów są niezależne,
- atomy nie leżą w pozycjach specjalnych,
- brak jest rozpraszania rezonansowego.

Każde z tych założeń jest istotne, dlatego też niespełnienie chociażby jednego z nich może skutkować znaczącą zmianą przebiegu funkcji gęstości prawdopodobieństwa. Ponieważ struktura rzeczywista składa się z przynajmniej kilku rodzajów atomów, pierwszy warunek z reguły nie zostaje spełniony. Sprawia to, że rozkłady

znormalizowanego czynnika badanych struktur odbiegają od rozkładów asymptotycznych (Wilsona) w mniejszym lub większym stopniu. Obserwowana rozbieżność powiększa się wraz ze wzrostem różnorodności atomów w cząsteczce.

Wartości średnie znormalizowanego czynnika struktury dla rozkładów asymptotycznych podano w tabeli 3.3.1. Wynika z niej, że normalizacja czynnika struktury jest zdefiniowana w taki sposób, aby średnia $\langle |E|^2 \rangle$ posiadała dla obydwu rodzajów struktur, to jest centro- i niecentrosymetrycznej wartość 1. Wówczas średnia $\langle |E| \rangle$ dla grupy przestrzennej niecentrosymetrycznej przyjmuje wartość większą od tej dla grupy przestrzennej centrosymetrycznej, zaś średnia $\langle |E^2 - 1| \rangle$, wartość mniejszą. Na rysunku 3.3.1 przedstawiono obydwie funkcje gęstości prawdopodobieństwa rozkładów określonych wzorami (3.3.26) i (3.3.27). Warto odnotować, iż przedstawione rozkłady są stosowane dla weryfikacji hipotezy o istnieniu lub braku centrum symetrii zarówno w kryształach należących do układu trójskośnego, jak i w kryształach o wyższej symetrii. Jednakże wykorzystanie rozkładów asymptotycznych funkcji gęstości prawdopodobieństwa do przewidywania obecności centrum symetrii przy większej liczbie elementów symetrii staje się mniej dokładne.



Rysunek 3.3.1 Funkcje gęstości prawdopodobieństwa znormalizowanego czynnika struktury $|E|$ w grupach przestrzennych $P1$ (linia czerwona) i $P\bar{1}$ (linia zielona) dla rozkładów asymptotycznych

Tabela 3.3.1 Wartości statystyk dla funkcji gęstości prawdopodobieństwa znormalizowanego czynnika struktury $|E|$ dla rozkładu asymptotycznego w grupach $P1$ i $P\bar{1}$

	Rozkład dla grupy $P1$	Rozkład dla grupy $P\bar{1}$
$\langle E \rangle$	0.886	0.798
$\langle E ^2 \rangle$	1.0	1.0
$\langle E^2 - 1 \rangle$	0.736	0.968
$p(E > 2)$	1.8%	4.6%

3.3.4. Rozkłady dokładne znormalizowanego czynnika struktury

W literaturze od latach osiemdziesiątych dwudziestego wieku pojawiały się prace teoretyczne pozwalające na wyliczenie rozkładów znormalizowanego czynnika struktury dla danej grupy przestrzennej z uwzględnieniem liczby i rodzaju atomów (Rabinovich, Shmueli, Stein, Shashua i Weiss, 1991a, 1991b; Shmueli, Rabinovich i Weiss, 1990; Shmueli, Weiss i Keifer, 1985; Shmueli, Weiss, Kiefer i Wilson, 1984; Shmueli i Weiss, 1987, 1988).

Oznaczmy przez z_j liczbę elektronów j -tego atomu. Niech

$$n_j = \frac{z_j}{\sqrt{\sum_j^N z_j^2}}, \quad (3.3.28)$$

oraz niech

$$\alpha = \frac{1}{\sum_j^N n_j}. \quad (3.3.29)$$

Gęstość prawdopodobieństwa dla rozkładu dokładnego $p_c'(|E|)$ dla grup z centrum symetrii jest zdefiniowana jako szereg Fouriera:

$$p_c'(|E|) = \alpha \left(1 + 2 \sum_{m=1}^{\infty} C_m(\pi \alpha m) \cos(\pi \alpha m |E|) \right). \quad (3.3.30)$$

C_m jest funkcją zależną od grupy przestrzennej. Dla grupy $P\bar{1}$ funkcja ta przyjmuje postać:

$$C_m(\omega_m) = \prod_j^{N/2} J_0(2\omega_m n_j), \quad (3.3.31)$$

gdzie J_0 jest funkcją Bessela pierwszego rodzaju stopnia zero, zaś $\omega_m = \pi\alpha m$. Dla grup przestrzennych niecentrosymetrycznych gęstość prawdopodobieństwa można wyrazić w postaci szeregu Fouriera:

$$p_a'(|E|) = \frac{1}{2} \pi \alpha^2 |E| \sum_{m=-\infty}^{\infty} \sum_{n=-\infty}^{\infty} C_{mn}(\pi\alpha m, \pi\alpha n) J_0(\pi\alpha |E| \sqrt{m^2 + n^2}) \quad (3.3.32)$$

Analogicznie funkcja C_{mn} , również zależna od rodzaju grupy przestrzennej, dla grupy $P1$ zdefiniowana jest jako:

$$C_{mn}(\omega_m, \omega_n) = \prod_j^N J_0(\sqrt{\omega_m^2 + \omega_n^2} n_j) \quad (3.3.33)$$

Gdy funkcja C_{mn} jest zależna od sumy $\sqrt{\omega_m^2 + \omega_n^2}$, szereg (3.3.33) można uprościć do szeregu jednowymiarowego:

$$p_a'(|E|) = 2\alpha^2 |E| \sum_{m=1}^{\infty} C_m(\alpha\gamma_m) \frac{J_0(\alpha\gamma_m |E|)}{J_1^2(\gamma_m)}, \quad (3.3.34)$$

gdzie J_1 jest funkcją Bessela pierwszego rodzaju stopnia jeden, natomiast γ_m to m -te miejsce zerowe równania $J_0(x)=0$. Pełen zestaw funkcji C_m i C_{mn} można znaleźć w literaturze (Rabinovich i in., 1991a; Shmueli, 2012). Szeregi (3.3.30), (3.3.32) i (3.3.34) są szybko zbieżne, dlatego wystarczy mniej niż 100 wyrazów ciągu aby uzyskać dostateczną dokładność.

Rozkłady dokładne znormalizowanego czynnika struktury uwzględniają liczbę i rodzaj atomów występujących w strukturze. Dlatego lepiej odwzorowują rozkład znormalizowanego czynnika struktury. Inne założenia dla rozkładów dokładnych są takie same jak dla rozkładów asymptotycznych:

- pozycje atomów są niezależne,
- atomy nie leżą w pozycjach specjalnych,
- brak jest rozpraszania rezonansowego.

W tym miejscu warto wspomnieć, że istnieją rozkłady znormalizowanego czynnika struktury, uzyskane w podobny sposób (z wykorzystaniem ścieżek losowych), które uwzględniają również wpływ rozpraszania rezonansowego i występowanie atomów w pozycjach specjalnych. Odpowiednie wzory można znaleźć w publikacji (Shmueli i in., 1990). Rozkłady dokładne zostały wykorzystane w nowym programie CENTROMK (Rozdział 6.3).

3.3.5. Metoda Pattersona

Funkcji gęstości elektronowej nie można obliczyć dopóki nieznane pozostają fazy $\Phi(hkl)$. Na podstawie samych amplitud $|F(hkl)|$ można obliczyć jedynie funkcję autokorelacji gęstości elektronowej, zwaną funkcją Pattersona $P(uvw)$. Funkcja autokorelacji jest w istocie splotem funkcji gęstości elektronowej $\rho(xyz)$ z sobą samą.

$$P(uvw) = \int \rho(xyz) \rho(xyz - uvw)^* dV \quad (3.3.35)$$

Jeżeli w strukturze występują dwa atomy o współrzędnych (x_1, y_1, z_1) i (x_2, y_2, z_2) , to funkcja $P(uvw)$ przyjmie wartość iloczynu gęstości elektronowej $\rho(x_1 y_1 z_1)$ i $\rho(x_2 y_2 z_2)$ dla $(u, v, w) = (x_1, y_1, z_1) - (x_2, y_2, z_2)$ i $(-u, -v, -w) = (x_2, y_2, z_2) - (x_1, y_1, z_1)$ (3.3.36).

$$\begin{aligned} P(uvw) &= P(\vec{x}_1 - \vec{x}_2) > \rho(x_1) \rho(x_1 - (x_1 - x_2)) = \rho(x_1) \rho(x_2), \\ P(\overline{u}\overline{v}\overline{w}) &= P(\vec{x}_2 - \vec{x}_1) > \rho(x_2) \rho(x_2 - (x_2 - x_1)) = \rho(x_1) \rho(x_2). \end{aligned} \quad (3.3.36)$$

Z twierdzenia o transformacji Fouriera splotu funkcji otrzymujemy wzór:

$$P(uvw) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} F(hkl) F(hkl)^* e^{2\pi i(hu + kv + lw)} \quad (3.3.37)$$

Ponieważ iloczyn wartości zespolonej czynnika struktury przemnożony przez wartość sprzężoną jest równy kwadratowi amplitudy czynnika struktury oraz funkcja autokorelacji jest centrosymetryczna (jest funkcją parzystą), funkcja Pattersona jest funkcją rzeczywistą:

$$P(uvw) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} |F(hkl)|^2 \cos 2\pi(hu + kv + lw) \quad (3.3.38)$$

W celu „wyostrzenia” funkcji Pattersona można zamiast czynników struktury zastosować znormalizowany czynnik struktury $E(hkl)$ (Rozdział 3.3.2). Kolejną modyfikacją polega na usunięciu z wykresu maksimum w punkcie $P(000)$, które stanowi sumę kwadratów liczby elektronów wszystkich atomów, ponieważ to maksimum nie wnosi informacji o położeniach atomów. Aby usunąć ten sygnał należy od znormalizowanego czynnika struktury odjąć wartość 1 (3.3.39).

$$P'(uvw) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} |E(hkl) - 1|^2 \cos 2\pi(hu + kv + lw) \quad (3.3.39)$$

Metoda Pattersona sprowadza się do analizy funkcji autokorelacji, która posiada nie więcej niż $N(N-1)$ maksimumów odzwierciedlających wszystkie wektory międzyatomowe w komórce elementarnej. W przypadku, gdy w strukturze krystalicznej występują „ciężkie” atomy, można w miarę łatwo wyróżnić wektory międzyatomowe pomiędzy atomami

„ciężkimi” oraz atomami „ciężkimi i lżejszymi”. Analizując wektory międzyatomowe można odgadnąć wstępny model cząsteczki. Natomiast wskazanie odpowiedniej translacji cząsteczki pozwala na uzyskanie wstępnych wartości faz. Metoda Pattersona wykorzystywana jest na przykład w metodzie podstawienia cząsteczkowego, stosowanej wówczas, gdy znany jest model cząsteczki o podobnej budowie. Interpretacja funkcji $P(uvw)$ bywa często trudna, ponieważ wiele par atomów posiada takie same wektory międzyatomowe. Ponadto wraz ze wzrostem liczby atomów liczba maksimów funkcji Pattersona rośnie kwadratowo i szybko liczba kombinacji staje się zbyt duża, aby sprawdzić wszystkie alternatywne rozwiązania nawet przy pomocy komputera.

Metoda Pattersona rozwiązywania problemu fazowego jest zaimplementowana w powszechnie stosowanym programie SHELXS (Sheldrick, 2008), zaś metoda podstawienia cząsteczkowego w programach DIRDIFF (Beurskens i in., 2008) SHELXC/D/E (Sheldrick, 2010; Thorn i Sheldrick, 2013) i PHASER (McCoy i in., 2007).

3.3.6. Metody bezpośrednie

Większość wymienionych metod rozwiązywania problemu fazowego opiera się na dwóch podstawowych założeniach dotyczących funkcji gęstości elektronowej, a mianowicie na tak zwanej atomowości i nieujemności tej funkcji. Atomowość oznacza, że gęstość elektronowa jest skupiona wokół lokalnych maksimów oraz, że maksima są rozdzielone. Gęstość elektronowa odzwierciedla średnią liczbę elektronów na jednostkę objętości, dlatego też nie może być ujemna. Brak elektronu oznacza zawsze zerową wartość gęstości elektronowej.

Metody bezpośrednie opierają się na założeniu, że intensywności refleksów posiadają zakodowaną informację o fazie refleksu. Aby powstało maksimum gęstości elektronowej w punkcie xyz , odpowiadające położeniu atomu w komórce, fazy intensywnych refleksów muszą być powiązane z sobą tak, aby po zsumowaniu mogła powstać dodatnia wartość gęstości elektronowej. Takie wzmocnienie możliwe jest tylko wtedy, gdy fazy poszczególnych refleksów pozostają z sobą w odpowiedniej relacji (3.3.40).

$$\Phi(hkl) \approx \sum_{h'k'l'} (\Phi(h'k'l') + \Phi(h-h', k-k', l-l')). \quad (3.3.40)$$

Powyższa zależność wynika z równania Sayre’a (Sayre, 1952) dla struktur o odpowiednio rozdzielnych atomach o podobnej liczbie elektronów (3.3.41).

$$E(hkl) \approx T \sum_{h'k'l'} (E(h'k'l')E(h-h', k-k', l-l')). \quad (3.3.41)$$

Czynnik T zależy od rodzaju i kształtu gęstości elektronowej skupionej wokół atomu. Dla refleksów o dużych wartościach znormalizowanego czynnika struktury $E(hkl)$, $E(h'k'l')$, $E(h-h', k-k', l-l')$ możemy w uproszczeniu przyjąć, że z dużym prawdopodobieństwem prawdziwe jest równanie

$$\Phi(-h, -k, -l) + \Phi(h'k'l') + \Phi(h-h', k-k', l-l') \approx 0. \quad (3.3.42)$$

Zależność (3.3.42) oznacza, że istnieje duże prawdopodobieństwo, iż suma faz refleksów o indeksach hkl i $h'k'l'$ oraz $h-h', k-k', l-l'$ wynosi zero. Prawdopodobieństwo to rośnie wraz ze wzrostem wartości znormalizowanego czynnika struktury $E(hkl)$, $E(h'k'l')$, $E(h-h', k-k', l-l')$. Dla struktur centrosymetrycznych o N atomach, prawdopodobieństwo, że znak $E(hkl)$ jest dodatni, wynosi (Cochran i Woolfson, 1955):

$$P(\Phi(hkl) = 0) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{tgh} \left(\frac{|E(hkl)|}{\sqrt{N}} \sum_{h'k'l'} E(h'k'l')E(h-h', k-k', l-l') \right). \quad (3.3.43)$$

Dla struktur kryształów niecentrosymetrycznych odpowiednikiem zależności (3.3.42) jest wzór tangensowy (*tangent formula*) (Hauptman i Karle, 1956; Karle i Hauptman, 1956):

$$\operatorname{tg} \Phi(hkl) = \frac{\sum_{h'k'l'} |E(h'k'l')| |E(h-h', k-k', l-l')| \sin(\Phi(h'k'l') + \Phi(h-h', k-k', l-l'))}{\sum_{h'k'l'} |E(h'k'l')| |E(h-h', k-k', l-l')| \cos(\Phi(h'k'l') + \Phi(h-h', k-k', l-l'))}. \quad (3.3.44)$$

Wzór ten może posłużyć również do udokładniania zbioru faz. Wiodącymi programami, w których korzysta się z metod bezpośrednich są SHELXS (Sheldrick, 2008) i SIR (Burla i in., 2015)

3.3.7. Metoda odwracania ładunku (*charge flipping*)

W ostatnich latach dużą popularność zyskała metoda odwracania ładunku (*charge flipping*). Wywodzi się ona z optyki, gdzie była stosowana w metodzie odzyskiwania faz dla obrazów obiektów nieperiodycznych (Fienup, 1982; Gerchberg i Saxton, 1972; Millane, 1990). Pomysł aby zastosować metodę odwracania ładunku w krystalografii powstał na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych dwudziestego wieku, to jest w czasie, kiedy moc obliczeniowa komputerów (maszyn liczących) była jeszcze zbyt mała, aby można było z metody tej korzystać rutynowo. Dlatego też została ona zapomniana. Zainteresowanie metodą odwracania ładunku pojawiło się ponownie na początku

dwudziestego pierwszego wieku po serii prac Oszlányi i Sütő (Oszlányi i Sütő, 2004, 2005, 2008) i ciągle rośnie. Tworzone są też jej zmodyfikowane wersje (Eggeman, White i Midgley, 2009; Palatinus, Steurer i Chapuis, 2007; Palatinus i van der Lee, 2008; Wu, Spence, O’Keeffe i Groy, 2004). Już w kilka miesięcy po pierwszej publikacji Oszlányi i Sütő ukazały się programy wykorzystujące tę metodę. Najbardziej popularnym programem jest SUPERFLIP (Palatinus i Chapuis, 2007). Inne programy, w których metoda odwracania ładunku została zaimplementowana to FLIPPER działający w ramach pakietu PLATON (Spek, 2009) oraz OLEX2 (Dolomanov, Bourhis, Gildea, Howard i Puschmann, 2009).

Metoda odwracania ładunku opiera się na założeniu, że funkcja przyjmuje na dużym obszarze stałą wartość. Założenie to wywodzi się z analogicznego podejścia w optyce. Gdy obraz jest nadpróbkowany, a tło o zerowej intensywności jest wystarczająco duże, w optyce zawsze można odzyskać szukane fazy. Niestety w krystalografii nie da się nadpróbkować funkcji gęstości elektronowej. Widmo dyfrakcyjne jest dyskretne, dlatego niemożliwe jest przekroczenie próbkowania granicznego. Z twierdzenia Whittakera–Nyquista–Kotelnikova–Shannona o próbkowaniu wynika, że aby jednoznacznie odwzorować sygnał, częstotliwość próbkowania musi przekraczać przynajmniej dwa razy maksymalną częstotliwość sygnału (częstotliwość graniczna). W krystalografii, mimo że twierdzenie o próbkowaniu nie jest spełnione, rozwiązanie problemu fazowego jest możliwe. Jednocześnie czym większy obszar o stałej wartości gęstości elektronowej tym większa szansa na rozwiązanie struktury. Według najlepszej wiedzy autora dotychczas nie przedstawiono warunków koniecznych i dostatecznych, dla których metoda odwracania ładunku byłaby skuteczna.

Algorytm odwracania ładunku działa iteracyjnie. Tylko w pierwszym kroku fazy dobierane są losowo. W kolejnych krokach algorytm działa według poniższego schematu.

$$\begin{array}{ccc}
 F(hkl) & \xrightarrow{IFFT} & \rho(xyz) \\
 \Phi_G \uparrow & & \downarrow \text{flip} \\
 G(hkl) & \xleftarrow{FFT} & g(xyz)
 \end{array} \quad (3.3.45)$$

Początkowe fazy przypisuje się czynnikom struktury $F(hkl)$. Następnie przy pomocy odwrotnej transformaty Fouriera ($IFFT$) oblicza się gęstość elektronową ρ . Po czym następuje odwrócenie gęstości elektronowej we wszystkich punktach, dla których wartość jest mniejsza od ustalonej wcześniej stałej δ ($flip$). W ten sposób uzyskuje się

zmodyfikowaną gęstość elektronową $g(xyz)$ (3.3.46) i za pomocą transformaty Fouriera (FFT) zbiór czynników $G(hkl)$ z nowym zbiorem faz $\Phi_G(hkl)$.

$$g(xyz) = \begin{cases} \rho(xyz) & \text{dla } \rho(xyz) \geq \delta \\ -\rho(xyz) & \text{dla } \rho(xyz) < \delta \end{cases} \quad (3.3.46)$$

Ponieważ amplitudy czynników struktury $|G(hkl)|$ mogą istotnie różnić się od amplitud czynników struktury $|F(hkl)|$, dlatego też czynnikom struktury $F(hkl)$ przypisywane są fazy $\Phi_G(hkl)$. Przedstawiona procedura jest powtarzana iteracyjnie. Często otrzymane fazy dają dobre rozwiązanie. Jeżeli rozwiązanie nie jest satysfakcjonujące, procedurę można powtórzyć dla nowego, startowego zbioru faz. Jedynym parametrem, którego wartość należy określić przed rozpoczęciem obliczeń jest stała δ , określająca granicę zmiany znaku funkcji gęstości elektronowej. Dla prawidłowego przebiegu całego procesu obliczeń nie jest wymagana znajomość symetrii kryształu ani rodzaj i liczba występujących w nim atomów. Wręcz odwrotnie, otrzymana mapa gęstości elektronowej umożliwia wyznaczenie prawidłowej symetrii. Jest to bardzo przydatne w przypadku kryształów „zblizniaczonych”, dla których prawidłowe wyznaczenie symetrii bywa trudne. Zaletą metody jest możliwość jej wykorzystania do rozwiązywania struktur modulowanych i polikrystalicznych. Rozwiązywanie struktur modulowanych umożliwia program JANA2006 (Petříček, Dušek i Palatinus, 2014).

Odpowiednie ustalenie parametru δ skutkuje znacznym zwiększeniem szansy znalezienia rozwiązania (Oszlányi i Sütő, 2008). Najczęściej parametr δ wyznaczony jest jako iloczyn stałej k i odchylenia standardowego funkcji gęstości elektronowej σ_ρ ($\delta = k\sigma_\rho$). Parametr σ_ρ po kilkunastu iteracjach jest praktycznie stały dla całego procesu, niezależnie od wyboru k , a optymalna wartość stałej k oscyluje pomiędzy 1.0 i 1.2.

Kryterium stopu może opierać się na przykład na sumie gęstości elektronowej ρ ($F(000)$), sumie trzeciej potęgi gęstości elektronowej ρ^3 lub na parametrze dopasowania R_H do modelu odniesienia H. Dla każdego kroku iteracji oblicza się wartość jednego z tych parametrów. W czasie obliczeń można wyróżnić trzy fazy. Pierwsza to krótka faza przejściowa, dla początkowych 10-50 kroków, w której wartości danej funkcji wykazują dużą zmienność. Druga to długa faza stagnacji, gdzie zadane wartości nie zmieniają się znacząco. W momencie uzyskania rozwiązania następuje gwałtowny skok wartości, który zapoczątkowuje fazę trzecią. Kryterium stopu opiera się na wykryciu przejścia z fazy

drugiej do trzeciej. W przypadku braku prawidłowego rozwiązania program zatrzymuje się po ustalonej wcześniej maksymalnej liczbie iteracji.

Wraz z większą rozdzielczością pomiaru, kompletnością danych lub liczbą „ciężkich” atomów w strukturze wzrasta prawdopodobieństwo uzyskania rozwiązania. Najczęściej maleje też średnia liczba kroków potrzebna do znalezienia rozwiązania. Podobnie jak w metodzie Pattersona „wyostrzenie” funkcji gęstości elektronowej zwiększa sprawność algorytmu. Dlatego też obliczenia prowadzone dla znormalizowanego czynnika struktury $E(hkl)$, skracają czas potrzebny do rozwiązania struktury.

3.3.8. Metody dualne

Metody dualne łączą w sobie metody bezpośrednie wyznaczania faz z metodami typu odwracania ładunku. Najbardziej rozpowszechnionymi programami dla tej klasy algorytmów są Shake and Bake (SnB) (Miller, Gallo, Khalak i Weeks, 1994) i SHELXD (Sheldrick, 2008). W przestrzeni odwrotnej za pomocą wzoru tangensowego (3.3.44) poprawiane są fazy, dodatkowo w przestrzeni rzeczywistej modyfikowana jest mapa gęstości elektronowej. Na przykład, na mapie gęstości pozostawia się niektóre, wybrane maksima, natomiast pozostałym punktom przypisuje się wartość zero. W programie SHELXD wyboru pozycji maksimów gęstości elektronowej dokonuje się w taki sposób, aby pozostawały one w zgodzie z funkcją Pattersona. W tym ostatnim programie, dla zwiększenia prawdopodobieństwa sukcesu, w sposób losowy wybiera się dodatkowe maksima, najczęściej w liczbie odpowiadającej około 30% początkowej liczby maksimów. Omawiając metody dualne, nie sposób też nie wspomnieć, algorytmu VLD (*vive la difference*), zaimplementowanego w programie SIR (Burla i in., 2015), w którym modyfikacje w przestrzeni rzeczywistej są podobne do metody odwracania ładunku.

Ograniczeniem metod dualnych jest rozdzielczość pomiaru. Aby modyfikacje w przestrzeni rzeczywistej były sensowne, musi być spełnione założenie atomowości gęstości elektronowej. Rozdzielczość pomiaru lepsza niż 1.2 Å gwarantuje spełnienie tego założenia. Warto wspomnieć, że metodami dualnymi udało się rozwiązać strukturę białkową liczącą około tysiąc atomów niewodorowych (Bunkóczi, Vértesy i Sheldrick, 2005).

3.4. Udokładnianie modelu

3.4.1. Metoda najmniejszych kwadratów

Metoda najmniejszych kwadratów, wprowadzona przez Legendre'a w 1805 roku, jest najczęściej stosowaną metodą do udokładniania modelu struktury krystalicznej. Podaje ona przepis na odnalezienie optymalnego modelu, opisującego wartości uzyskane eksperymentalnie. Najlepszy model M odpowiada sytuacji, w której wartość wyrażenia $Q(M)$ jest najmniejsza dla N wartości eksperymentalnych $D(i)$ $i=(1, \dots, N)$ oraz teoretycznych $T(i;M)$ (3.4.1).

$$Q(M) = \sum_{i=1}^N (D(i) - T(i;M))^2. \quad (3.4.1)$$

W analizie strukturalnej szukamy takiego modelu teoretycznego M , który będzie minimalizował sumę rozbieżności kwadratów czynników struktury obserwowanych $F_o^2(hkl)$ i obliczonych $F_c^2(hkl;M)$. Dodatkowo uwzględniony może być czynnik wagowy $w(hkl)$ zależy od błędu pomiaru $F_o(hkl)$.

$$Q(M) = \sum_{hkl} w(hkl) (F_o^2(hkl) - F_c^2(hkl;M))^2. \quad (3.4.2)$$

Jeżeli szukamy modelu M^{min} opisanego zbiorem parametrów $(m_1^{min}, m_2^{min}, \dots, m_r^{min})$, minimalizującego $Q(M)$, jednocześnie dysponujemy odpowiednio dobrym początkowym modelem struktury $M^0 = (m_1^0, m_2^0, \dots, m_r^0)$ takim, że $M^{min} = M^0 + \Delta$, co oznacza, że poprawki $\Delta = (\Delta_1, \Delta_2, \dots, \Delta_r)$, dla każdego $i=(1, \dots, r)$ są dużo mniejsze niż m_i , to możemy rozwinąć $F_c^2(hkl, M^{min})$ w szereg Taylora i uwzględnić tylko jego człony liniowe (3.4.3).

$$F_c^2(hkl; M^{min}) = F_c^2(hkl; M^0 + \Delta) \approx F_c^2(hkl; M^0) + \alpha_1(hkl)\Delta_1 + \alpha_2(hkl)\Delta_2 + \dots + \alpha_r(hkl)\Delta_r. \quad (3.4.3)$$

$\alpha(hkl)$ jest pochodną cząstkową $F_c(hkl)$ to znaczy:

$$\alpha_i(hkl; M^0) = 2 \left| F_c(hkl; M^0) \right| \left. \frac{\partial |F_c(hkl; M)|}{\partial m_i} \right|_{M=M^0}. \quad (3.4.4)$$

Jeżeli V oznacza wektor o elementach

$$v(hkl; M^{min}) = \sqrt{w(hkl)} (F_c^2(hkl; M^{min}) - F_o^2(hkl)), \quad (3.4.5)$$

G oznacza wektor o elementach

$$g(hkl; M^0) = \sqrt{w(hkl)} (F_o^2(hkl) - F_c^2(hkl; M^0)), \quad (3.4.6)$$

J oznacza macierz o elementach

$$a_i(hkl; M^0) = \sqrt{w(hkl)} \alpha_i(hkl; M^0), \quad (3.4.7)$$

wówczas elementy wektora V przyjmują postać:

$$v(hkl, M^{\min}) \approx \sqrt{w(hkl)} \left(F_c^2(hkl; M^0) + \sum_1^r \alpha(hkl; M^0) \Delta_i - F_o^2(hkl) \right). \quad (3.4.8)$$

Zależność (3.4.8) w zapisie macierzowym można przedstawić również jako

$$V = J\Delta - G. \quad (3.4.9)$$

Ponieważ V minimalizuje $Q(M)$, to wszystkie pochodne cząstkowe funkcji $Q(M)$ muszą być równe zero (3.4.10).

$$0 = \frac{\partial Q(M)}{\partial m_i} = \sum_{hkl} v(hkl; M) \frac{\partial v(hkl; M)}{\partial m_i}. \quad (3.4.10)$$

Z równania (3.4.8) wynika, że

$$\frac{\partial v(hkl; M)}{\partial m_i} = a_i(hkl; M), \quad (3.4.11)$$

Zatem w zapisie macierzowym otrzymujemy układ równań

$$J^T V = 0. \quad (3.4.12)$$

$$J^T (J\Delta - G) = 0. \quad (3.4.13)$$

Jeżeli zastąpimy wyrażenie $J^T J$ przez C oraz $J^T G$ przez D układ równań liniowych przyjmie postać

$$C\Delta = D. \quad (3.4.14)$$

Rozwiązanie tego układu równań prowadzi do wartości poprawek Δ modelu M^0 .

Najbardziej popularnym programem pozwalającym na udokładnianie struktury metodą najmniejszych kwadratów jest SHELXL (Sheldrick, 2008). Metoda ta jest też zaimplementowana w programie OLEX2 (Dolomanov i in., 2009) i pakiecie PHENIX (Adams i in., 2010), służącym do udokładniania struktur białkowych.

3.4.2. Metody probabilistyczne

Metody statystyczne, w tym metoda największej wiarygodności (*maximum likelihood*), zyskują w ostatnich czasach coraz większą popularność, zwłaszcza do udokładniania modeli struktur białkowych. Metoda największej wiarygodności wyznacza na podstawie prawdopodobieństwa warunkowego model M , który ma największe prawdopodobieństwo bycia zgodnym z obserwacjami F , pod warunkiem spełniania wcześniejszej wiedzy o procesie i strukturze krystalicznej I (3.4.15).

$$\text{prob}(M|F;I) \propto \text{prob}(F|M) \times \text{prob}(M|I). \quad (3.4.15)$$

Metoda największej wiarygodności jest szczególnie cenna, gdy parametry modelu są mocno skorelowane. Dzieje się tak na przykład, gdy w modelu struktury kryształu istnieją cząsteczki związane symetrią niekrystalograficzną. Najbardziej znanym programem do udokładniania struktury metodą największej wiarygodności jest REFMAC (Vagin i in., 2004), natomiast do rozwiązywania struktury metodą podstawienia izomorficznego, stosującym formalizm statystyczny, program PHASER (McCoy i in., 2007).

Warto wspomnieć, że metoda najmniejszych kwadratów, w której zakłada się, że rozkład błędów obserwacji jest rozkładem normalnym, stanowi szczególny przypadek metody największej wiarygodności, dla której rozkład błędów obserwacji może być dowolny. Wyprowadzenie funkcji uwzględniających odpowiedni model błędów nie jest zadaniem trywialnym. Tym niemniej metoda największej wiarygodności sprawdza się zwłaszcza wtedy gdy wstępny model struktury jest niedokładny albo też nie posiadamy danych o pełniej kompletności.

3.5. Wizualizacja modelu

W trakcie udokładniania modelu pomocne są programy do wizualizacji struktury cząsteczek i kryształu. Programy te używane są również do przygotowywania rysunków i analizy wyników, między innymi przedstawienia wiązań wodorowych w strukturze kryształu. Popularnymi programami, dostępnymi od wielu lat do wizualizacji struktury kryształu są na przykład PLATON (Spek, 2009), ORTEP (Farrugia, 2012), CRYSTALS (Betteridge, Carruthers, Cooper, Prout i Watkin, 2003), MERCURY (Macrae i in., 2008) i OELX2 (Dolomanov i in., 2009). W krystalografii białek stosowane są natomiast: SHELXLE (Hübschle, Sheldrick i Dittrich, 2011), COOT (Emsley, Lohkamp, Scott i Cowtan, 2010) oraz PYMOL (Schrödinger, 2014)

3.6. Walidacja i bazy danych

Po zakończeniu udokładniania rutynowym zadaniem powinna być walidacja otrzymanego modelu struktury krystalicznej i danych eksperymentalnych. Pozwala to na zmniejszenie prawdopodobieństwa popełnienia błędów w interpretacji struktury oraz sprawdzenie poprawności składni pliku .cif i formatu danych. Do tego celu służy głównie

serwer CHECKCIF (<http://checkcif.iucr.org/>) oraz program PLATON (Spek, 2009). Sprawdzane są między innymi: spójność danych zadeklarowanych z obliczonymi, możliwe błędy w interpretacji rodzaju atomu, poprawność wyznaczenia kątów walencyjnych i torsyjnych, długości wiązań, poprawność lokalizacji atomów wodoru, opis wiązań wodorowych i wielkości parametrów przemieszczenia, a także spójność danych zawartych w pliku .cif i .fcf (.hkl).

Po dokonaniu walidacji i upewnieniu się, że model jest prawidłowy, wyniki badań można zdeponować w jednej z istniejących baz danych. Związki nieorganiczne deponowane są w *Inorganic Crystal Structure Database* (ICSD; <https://icsd.fiz-chemie.uni-karlsruhe.de>) (Belsky, Hellenbrandt, Karen i Luksch, 2002). W październiku 2014 roku baza posiadała ponad 173000 rekordów.

Uzyskane struktury związków organicznych i metaloorganicznych deponowane są najczęściej w *Cambridge Structural Database* (CSD; www.ccdc.cam.ac.uk) (Allen, 2002). W grudniu 2014 roku baza ta zawierała ponad 750000 rekordów. Można ją przeszukiwać lokalnie za pomocą programu CONQUEST (Bruno i in., 2002) lub aplikacji internetowej WEBCSD (<http://webcscd.ccdc.cam.ac.uk>) (Thomas i in., 2010).

Zyskującą w ostatnich latach na popularności jest baza danych dla związków organicznych i nieorganicznych *Crystallography Open Database* (COD; <http://www.crystallography.net/>) (Downs i Hall-Wallace, 2003; Gražulis i in., 2009, 2012). W styczniu 2015 roku baza ta posiadała już ponad 292000 rekordów. W bazie COD przechowywane są zarówno modele cząsteczek w formacie cif, jak i czynniki struktury w formacie hkl/fcf.

Dane o strukturach białkowych gromadzone są w ramach *Protein Data Bank* (PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/>) (Berman i in., 2000; F. C. Bernstein i in., 1977). Pod koniec 2014 roku baza ta posiadała ponad 105000 rekordów struktur makromolekularnych.

3.7. Analiza podobieństwa

3.7.1. Polimorfizm i izostrukuralność

Substancje chemiczne wykazują zdolność do występowania w postaci dwóch lub większej liczby odmian krystalicznych. W odniesieniu do pierwiastków chemicznych zjawisko to nazywamy alotropią, zaś w odniesieniu do związków chemicznych

polimorfizmem. W tworzeniu się struktury kryształu obok cząsteczek związku chemicznego mogą brać udział również cząsteczki rozpuszczalnika krystalizacyjnego. Powstałe solwaty, nazywane są niekiedy pseudopolimorfami. Te ostatnie mogą zawierać w sieci kryształu cząsteczki rozpuszczalnika w proporcjach stechiometrycznych albo też niestechiometrycznych. Jeżeli rozpuszczalnikiem włączonym w budowę sieci kryształu jest woda, solwat określa się mianem hydratu.

Przeciwnym zjawiskiem do polimorfizmu jest izomorfizm, określane również jako izotypia, albo izostrukturalność. Zjawisko określane wszystkimi tymi synonimowymi terminami dotyczy podobieństwa sposobów upakowania cząsteczek w kryształach pokrewnych związków. Przy czym pojęcia „izomorfizm” i „izotypia” używane są głównie w kontekście struktur nieorganicznych, w których atomy lub jony o zbliżonej objętości wykazują zdolność wzajemnego zastępowania się w sieci krystalicznej. Pojęcie izomorfizm posiada również znaczenie morfologiczne, wyrażające zewnętrzne podobieństwo kryształów.

W tym rozdziale skupiono się głównie na podobieństwie sieci krystalicznej związków organicznych. Kálmán i współpracownicy (Kálmán, Párkányi i Argay, 1993) zdefiniowali izostrukturalność w kontekście związków organicznych. Mówią oni, że para kryształów izostrukturalnych posiada bardzo podobne motywy upakowania cząsteczek różniących się tylko nieznacznie budową chemiczną, to znaczy rodzajem jednego podstawnika, chiralnością jednego atomu albo też jednym lub kilkoma wielowartościowymi atomami, wykazującymi zbliżone wielkości promieni atomowych. Niewielka zmiana strukturalna cząsteczki nie powinna wpływać na jej kształt i objętość oraz położenie potencjalnych grup protonodonorowych i protonoakceptorowych. Kálmán i współpracownicy wprowadzili pojęcie dwu- i jednowymiarowej izostrukturalności. Wymienione przypadki dotyczą podobieństwa sposobu układania się cząsteczek w obrębie warstw dwuwymiarowych i w jednowymiarowych łańcuchach sieci porównywanych kryształów (Fábián i Kálmán, 2004).

W krytalografii podobieństwo może dotyczyć:

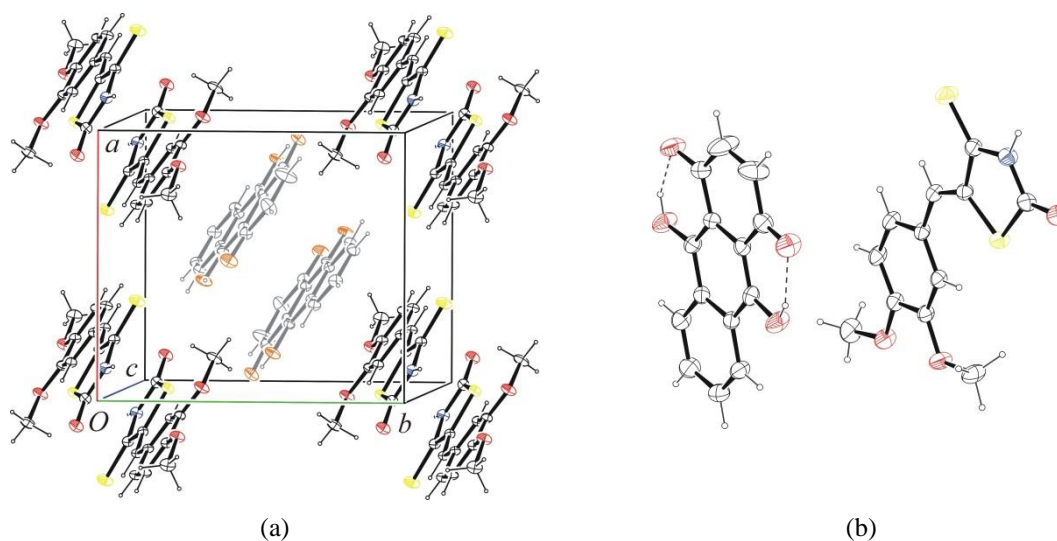
- komórek elementarnych,
- geometrii cząsteczek oraz
- motywów upakowania cząsteczek w kryształach.

Dla określenia stopnia podobieństwa w sposób ilościowy stosowane są numeryczne indeksy, przyjmujące najczęściej wartości od 0 do 1, w literaturze określane mianem indeksu izostrukuralności lub miary podobieństwa. Stopień podobieństwa jest też często wyrażany w procentach.

Określenie podobieństwa komórek elementarnych może być przydatne na przykład przy wstępnej selekcji porównywanych struktur krystalicznych. Natomiast podobieństwo cząsteczek związków chemicznych jest warunkiem koniecznym dla tworzenia się podobnych sieci kryształu. W wielu przypadkach podstawę regulującą kształtowanie się struktury supramolekularnej stanowią wiązania wodorowe klasyczne $O-H\cdots O$, $N-H\cdots O$ i nieklasyczne $C-H\cdots O$ i $C-H\cdots N$ oraz oddziaływania typu $X\cdots X$, $O\cdots X$, $N\cdots X$, gdzie X = halogen. Dlatego też modyfikacja strukturalna związana ze zmianą własności protonodonorowych atomu na protonoakceptorowe, na przykład zmiana grupy hydroksylowej w ketonową w reakcji utlenienia, może radykalnie zmienić strukturę sieci wiązań wodorowych i sposób wzajemnego ułożenia cząsteczek w kryształach.

Daleko idące podobieństwo struktury cząsteczek oraz podobieństwo wielkości i kształtu komórek elementarnych pary kryształów najczęściej pociąga za sobą podobieństwo upakowania cząsteczek w kryształach. Poszukiwanie związków o tych samych motywach upakowania jest pożądane z punktu widzenia inżynierii kryształu. Związki izostrukuralne mogą wykazywać zdolność do tworzenia roztworów stałych. Można je wykorzystać również w procesie kokrysztalizacji. Kokryształy to struktury krystaliczne zawierające dwa lub więcej komponentów (obojętnych cząsteczek) występujących w stosunku stechiometrycznym (Rysunek 3.7.1). Co ważne, każda z substancji wchodząca w skład kokryształu może również w normalnych warunkach ciśnienia i temperatury tworzyć struktury krystaliczne.

Podobieństwo może dotyczyć na przykład kształtu i wielkości cząsteczki (Rysunek 3.7.1)



$C_{12}H_{11}NO_3S_2 \cdot C_{14}H_8O_4$, $M_{cz} = 521.54$, układ trójskośny, grupa przestrzenna $P\bar{1}$, $a = 9.5837(9) \text{ \AA}$, $b = 11.0269(14) \text{ \AA}$, $c = 11.8287(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 69.856(10)^\circ$, $\beta = 79.625(8)^\circ$, $\gamma = 88.789(9)^\circ$, $V = 1153.2(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $d_x = 1.502 \text{ Mgm}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.281 \text{ mm}^{-1}$, $T = 293(2) \text{ K}$, $\theta = 26.00^\circ$, liczba niezależnych refleksów 5495, liczba refleksów z $I > 2\sigma(I)$ 3373, $wR (F^2) = 0.152$, $R [F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.061$, $S = 1.02$

Rysunek 3.7.1 (a) Sposób upakowania cząsteczek w kryształach; (b) obraz asymetrycznej części komórki elementarnej kokryształu złożonego z 5-(3,4-dimetoksybenzylideno)-4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-onu i 9,10-dihydroksy-1,4-dioksaantracenu w stosunku molowym 1:1 oraz niektóre dane krystalograficzne (Gzella, 2015)

Zainteresowanie procesem otrzymywania kokryształów jako metodą pozyskiwania nowych form substancji aktywnych farmakologicznie w ostatnich latach znacząco wzrosło. Pozwalają one zastąpić w wielu przypadkach słabo rozpuszczalne sole substancji biologicznie czynnych. Poprzez kokryształizację można modyfikować właściwości fizyczne substancji, na przykład zwiększyć jej rozpuszczalność i trwałość (Desiraju, 2007; Vishweshwar, McMahon, Bis i Zaworotko, 2006). Uzyskiwany efekt przypomina ten, jaki daje zjawisko polimorfizmu. Ze zmianą sposobu upakowania cząsteczek w kryształach substancji leczniczych zmieniają się również ich właściwości fizyczne, jak temperatura topnienia, rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania się, higroskopijność i trwałość. Niektóre z wymienionych właściwości, w tym szczególnie rozpuszczalność, mają wpływ na dostępność biologiczną leku. W przypadku substancji wykazujących polimorfizm, ważne jest też poznanie warunków i czynników wywołujących przejście fazowe (temperatura, ciśnienie, wilgotność, promieniowanie elektromagnetyczne), aby uniknąć spontanicznej przemiany polimorficznej prowadzącej do odmiany o mniej pożądanych właściwościach fizycznych.

Warto wspomnieć, że w ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w przewidywaniu struktury krystalicznej metodami teoretycznymi *ab initio* (Day i in., 2005, 2009). W tym celu optymalizuje się geometrię oraz wzajemne położenia cząsteczek, tak aby zmaksymalizować całkowitą energię wiązania sieci krystalicznej. Badania takie pozwalają na wskazanie potencjalnych, stabilnych form polimorficznych danego związku. Ważnym aspektem tych obliczeń jest analiza podobieństwa cząsteczek i motywów upakowania. Stwierdzenie podobieństwa do jednej ze struktur wcześniej optymalizowanych pozwala na przerwanie czasochłonnego kroku optymalizacji geometrii cząsteczki i struktury krystalicznej.

3.7.2. Podobieństwo komórek elementarnych

Kálmán (Kálmán, Argay, Scharfenberg-Pfeiffer, Höhne i Ribár, 1991; Kálmán i in., 1993) zaproponował, aby podobieństwo komórek elementarnych wyliczać za pomocą wzoru:

$$\Pi = \left| \frac{(a+b+c)}{(a'+b'+c')} - 1 \right|. \quad a+b+c > a'+b'+c'. \quad (3.7.1)$$

gdzie a , b , c oraz a' , b' , c' to parametry komórek elementarnych kryształów porównywanych związków

Im wartość indeksu Π jest bliższa zero, tym większe jest podobieństwo komórek elementarnych. W przypadku, gdy sumy $(a+b+c)$ i $(a'+b'+c')$ są porównywalne, jednocześnie odpowiadające sobie parametry komórek elementarnych wykazują dość znaczne różnice, bardziej dokładnym wydaje się podejście, w którym obliczane są ilorazy najdłuższych, krótszych i najkrótszych parametrów sieciowych:

$$\tilde{\Pi} = \frac{1}{3} \left(\left| \frac{a}{a'} - 1 \right| + \left| \frac{b}{b'} - 1 \right| + \left| \frac{c}{c'} - 1 \right| \right). \quad a+b+c > a'+b'+c'. \quad (3.7.2)$$

Podejście takie zostało zaproponowane w monografii (Gzella, 2006).

Podobny do Π parametr ε , zależny w tym przypadku od objętości komórki elementarnej, wprowadził Rutheford (Rutheford, 1997):

$$\varepsilon = (V/V')^{1/3} - 1, \quad V > V'. \quad (3.7.3)$$

Parametr ten nosi nazwę średniego indeksu wydłużenia (*mean elongation index*) i również przyjmuje dla podobnych komórek elementarnych wartości bliskie zero.

3.7.3. Podobieństwo cząsteczek

Inne alternatywne podejście, pozwalające określić podobieństwo cząsteczek związków organicznych, przedstawiono poniżej. Ponieważ atomy w związkach organicznych najczęściej połączone są wiązaniami kowalencyjnymi, możliwe jest zbudowanie grafu cząsteczki, gdzie węzłami są atomy, a krawędziami wiązania. Porównywanie dwóch cząsteczek jest w istocie porównywaniem ich grafów. Porównywanie grafów polega na: zliczeniu atomów poszczególnych pierwiastków, porównaniu liczby i rodzaju sąsiadów (liczby i typu wiązań chemicznych), określeniu występujących pierścieni w grafie, porównaniu długości wiązań, kątów walencyjnych i torsyjnych. Ponieważ zamiast kryterium opisowego łatwiej posługiwać się wartościami liczbowymi, najczęściej wyznacza się pewne parametry zależne od położenia atomów. Kształt cząsteczki i wzajemne położenia atomów zależne są od rodzaju atomów, rodzaju wiązań chemicznych i parametrów geometrycznych (odległości międzyatomowych oraz kątów walencyjnych i torsyjnych). W literaturze spotyka się głównie funkcje oparte na analizie odległości pomiędzy odpowiadającymi sobie atomami dwóch cząsteczek. Różne funkcje oraz ich zastosowanie do porównywania cząsteczek białkowych zostały opisane przez Wallina i współpracowników (Wallin, Farwer i Bastolla, 2002).

Jedną z najważniejszych funkcji jest średnie odchylenie kwadratowe (RMSD):

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - y_i)^2} \quad (3.7.4)$$

Funkcja ta jest wygodna w użyciu, zwłaszcza dla cząsteczek bardzo podobnych. Pokazuje ona średnią odległość pomiędzy atomami. Niestety wymaga wprowadzenia numeracji atomów oraz optymalizacji położenia cząsteczek względem siebie. W przypadku różnej liczby atomów w cząsteczkach nie ustalony jest wpływ atomów nadmiarowych na wartość funkcji. W celu optymalizacji wzajemnego położenia cząsteczek (zbioru atomów) najczęściej nakłada się środki ciężkości atomów lub średnie położone atomów w cząsteczkach na siebie, następnie poszukuje się takiej macierzy obrotu U , która pozwoli otrzymać najmniejszą średnią odległość między odpowiadającymi sobie atomami.

$$RMSD = \min_U \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (Ux_i - y_i)^2} \quad (3.7.5)$$

Macierz U można wyznaczyć za pomocą rozkładu według wartości szczególnych (*singular value decomposition*; SVD). Procedura minimalizacji dla zbioru punktów została opisana przez Kabsch'a (Kabsch, 1976, 1978). Z powodu niestabilności numerycznej przy wyznaczaniu macierzy U stosuje się opis obrotu przez kwaterniony¹. Opis procedury przy użyciu kwaternionów można znaleźć między innymi w pracy (Coutsias, Seok i Dill, 2004).

Na podobieństwo średniego odchylenia kwadratowego Kálmán i współpracownicy zaproponowali indeks izostrukuralności I_i , pozwalający określić ilościowo podobieństwo struktur krystalicznych, w których cząsteczki różnią się budową bardzo nieznacznie (Kálmán i in., 1991):

$$I_i = \left(1 - \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - y_i)^2} \right) \times 100\% . \quad (3.7.6)$$

W przypadku gdy RMSD porównywanych cząsteczek jest większa niż 1Å indeks I_i może przyjmować wartości ujemne. Dlatego Fábián i Kálmán (Fábián i Kálmán, 1999) tym razem zaproponowali indeks izostrukuralności objętościowy I_v :

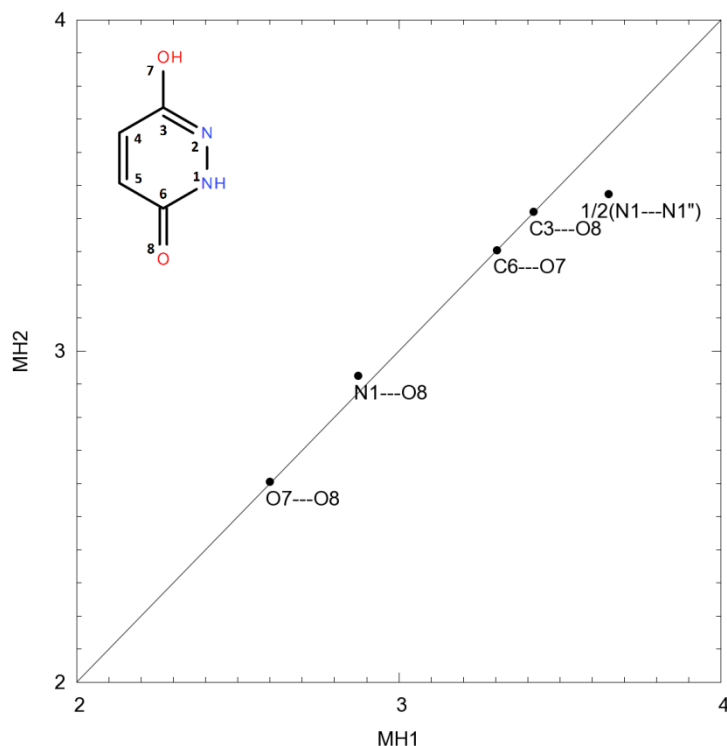
$$I_v = \frac{2V_{\cap}}{V_1 + V_2} . \quad (3.7.7)$$

We wzorze V_1 , V_2 określają objętości porównywanych wspólnych fragmentów cząsteczek, zaś V_{\cap} część wspólną tych objętości. Objętość cząsteczki definiowana jest jako objętość obszaru zawartego w kulach o środku w punkcie położenia atomu i o promieniu równym promieniowi van der Waalsa atomu. Zaletą wprowadzenia indeksu I_v jest to, że można porównywać cząsteczki o różnej liczbie atomów. Nadal jednak wymagana jest optymalizacja wzajemnego położenia cząsteczek. Indeks ten można również zastosować do porównywania całej komórki elementarnej. Wadą wprowadzenia indeksu I_v jest to, że przyjmuje on stosunkowo wysokie wartości dla zupełnie różnych struktur o podobnym kształcie.

Odmienne podejście zastosowane zostało przez Dziubka i Katrusiaka (Dziubek i Katrusiak, 2004) do opisu zmian powstałych w strukturze pod wpływem wysokiego ciśnienia. Badacze rozpatrywali zmiany odlegości wewnątrzcząsteczkowych i międzycząsteczkowych, które następnie przedstawiane były przy pomocy tak zwanych diagramów odległość-odległość. Wykresy te są pomocne w opisie zmian sposobu upakowania cząsteczek prowadzących do wielopostaciowości kryształów tego samego

¹ Kwaterniony są uogólnieniem liczb zespolonych: $q = a + bi + cj + dk$; $i^2 = j^2 = k^2 = ijk = -1$

związku. Wybrane odległości dla par atomów sąsiednich cząsteczek pozwalają w przejrzysty sposób przedstawić zmiany powstałe w strukturze krystalicznej. Na diagramie przedstawiono odległości między odpowiadającymi sobie parami atomów w porównywanych strukturach. Diagramy odległość-odległość mogą być zatem użyte zarówno do opisu podobieństwa cząsteczek, jak i opisu podobieństwa pojedynczych motywów upakowania.



Rysunek 3.7.2 Diagram odległość-odległość dla związku MH1 (Cradwick, 1975) oraz MH2 (Katrusiak, 1993) dla wybranych par atomów w obrębie jednej warstwy (O7...O8, N1...O8, C6...O7, C3...O8) oraz dla średniej odległości między warstwami. Odległości wyrażane są w Å.

Na rysunku 3.7.2 przedstawiono odległości między wybranymi atomami dla dwóch odmian polimorficznych hydrazynu maleinowego MH1 (Cradwick, 1975) i MH2 (Katrusiak, 1993). Odmiana polimorficzna MH1 występuje w układzie trójskośnym w grupie przestrzennej $P\bar{1}$ natomiast odmiana MH2 w układzie jednoskośnym w grupie przestrzennej $P2_1/c$. Odległości wewnątrzcząsteczkowe oraz międzyatomowe dla wybranych par atomów w obrębie jednej warstwy w odmianie MH1 oraz MH2 (np. O7...O8, N1...O8, C6...O7, C3...O8) są niemal identyczne. Natomiast średnia odległość między warstwami jest mniejsza w odmianie MH2.

Podobieństwo cząsteczki może być z powodzeniem rozpatrywane przez analizę odległości między atomami w cząsteczce. Wallin i inni (Wallin i in., 2002) zaproponował średnie odchylenie dla odległości wewnątrzcząsteczkowych $dRMSD$ jako:

$$dRMSD = \sqrt{\frac{2}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N (p_{ij} - q_{ij})^2} \quad (3.7.8)$$

Wartości p_{ij} i q_{ij} oznaczają odpowiednio odległości pomiędzy atomem i oraz j w pierwszej cząsteczce oraz atomem i oraz j w drugiej cząsteczce. Zaletą metody jest to, że nie wymaga ona optymalizacji wzajemnego położenia porównywanych cząsteczek. Wadą natomiast, że odległe atomy o dużych p_{ij} oraz q_{ij} mają największy wpływ na wartość parametru $dRMSD$.

Na uwagę zasługuje obliczanie podobieństwa struktury krystalicznej za pomocą tak zwanej radialnej funkcji rozkładu (RDF) (Willighagen, Wehrens, Verwer, de Gelder i Buydens, 2005).

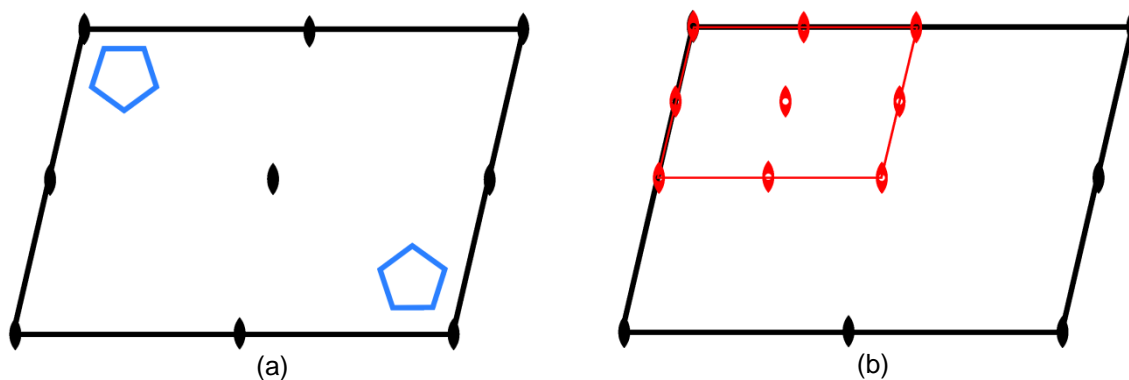
$$R_eDF(r) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{q_i q_j}{N r_{ij}} \delta(r - r_{ij}). \quad (3.7.9)$$

We wzorze N oznacza liczbę atomów, M liczbę atomów w odległości r od danego atomu, r_{ij} odległość między atomem i oraz j , δ jest deltą Diracka tzn. $\delta(0) = 1$, $\delta(x) = 0$ dla $x \neq 0$. Wielkości q_i oraz q_j określają ładunek cząstkowy atomów. Funkcja rozkładu $R_eDF(r)$ reprezentuje sumę oddziaływań kulombowskich w danej odległości r od wybranego atomu. Różni się ona od typowej radialnej funkcji rozkładu przez wprowadzenie dodatkowej informacji o cząstkowym ładunku q atomu. Powstała funkcja jest podobna w pewnym sensie do dyfraktogramu proszkowego lub widma IR. Po usunięciu sygnałów poniżej pewnego progu, zazwyczaj poniżej 20% największej wartości, można obliczyć korelację dwóch radialnych funkcji rozkładu w celu określenia podobieństwa struktur. Podejście to jest wygodne, gdyż nie wymaga optymalizacji położenia cząsteczek. Maksima funkcji mają związek z odległościami międzyatomowymi wewnątrzcząsteczkowymi i międzycząsteczkowymi, dlatego też zawierają one informacje o podobieństwie cząsteczek i motywów upakowania.

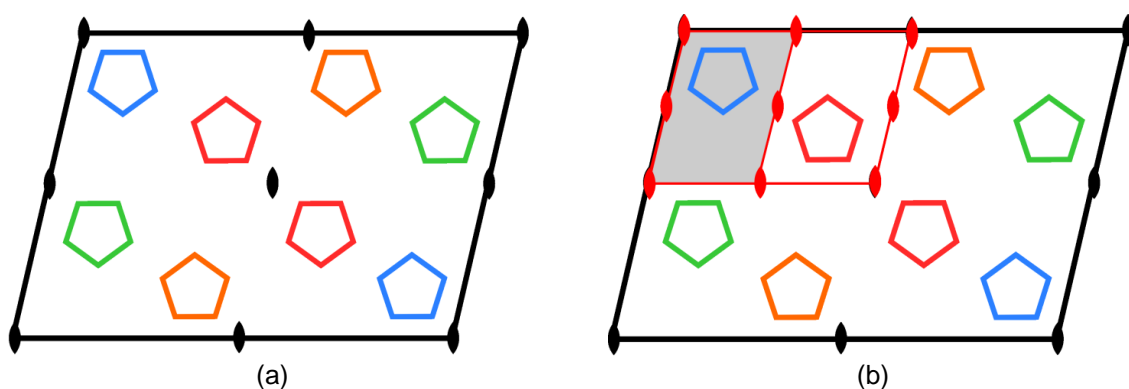
3.8. Standaryzacja opisu modelu struktury krystalicznej

Z matematycznego punktu widzenia istnieje nieskończona liczba opisów tego samego modelu struktury krystalicznej. Możliwe jest na przykład podanie alternatywnych współrzędnych atomów. Krystalografowie starają się podawać możliwie małe wartości współrzędnych atomów, co nie oznacza bynajmniej, że opis modelu nadal może nie być jednoznaczny. Interpretacja modelu jest wygodniejsza, gdy atomy tworzące wiązania chemiczne są usytuowane blisko siebie oraz gdy cząsteczki substancji znajdują się w jednej komórce elementarnej w pobliżu początku układu współrzędnych. W Międzynarodowych Tablicach Krystalograficznych (Koch, Fischer i Muller, 2005) opisana została konwencja wyboru komórki elementarnej i jej części asymetrycznej. Niestety, aktualnie brak jest podobnego normatywu odnoszącego się do wyboru położenia cząsteczek w komórce elementarnej. Brak ten szczególnie odczuwalny jest w krystalografii białek. Przykłady mało konsekwentnych opisów modelu struktury krystalicznej w krystalografii makromolekuł, przytoczone zostały w publikacji pod tytułem „*Avoidable errors in deposited macromolecular structures: an impediment to efficient data mining*” (Dauter, Wlodawer, Minor, Jaskolski i Rupp, 2014). Alternatywne opisy tego samego modelu struktury krystalicznej mogą powodować błędy interpretacji, zwłaszcza wśród biologów, chemików czy mniej doświadczonych krystalografów. Bowiem znacznie łatwiej porównywać struktury krystaliczne, gdy cząsteczki lub łańcuchy zajmują ten sam obszar komórki elementarnej (posiadają podobne współrzędne atomów).

Rozwiązanie powyższego problemu zostało zaproponowane w pracy (Dauter, 2013a, 2013b). Dla grup przestrzennych, w których jedynymi elementami symetrii są osie symetrii (osie zwykłe i śrubowe), autor wskazał obszary, w których powinien znaleźć się punkt będący średnią współrzędnych atomów. Punkt ten dla uproszczenia nazywany jest „środkiem ciężkości” mimo, że w obliczeniach nie są brane pod uwagę masy atomów. Obszary te są związane z częścią asymetryczną komórki anti-Cheshire (Dauter, 2013a). Komórka anti-Cheshire może być interpretowana też jako komórka zachowującego chiralność normalizatora Euklidesowego wyjściowej grupy przestrzennej. Reprezentacje macierzowe normalizatorów są zebrane w Międzynarodowych Tablicach Krystalograficznych, mogą być również wyświetlone za pomocą programu NORMALIZER z Serwera Danych Krystalograficznych Bilbao (*Bilbao Crystallographic Server*) (Aroyo i in., 2006).



Rysunek 3.8.3 Graf symetrii dla grupy $P2$, rzut wzdłuż osi b . Cząsteczka substancji zaznaczona schematycznie kolorem niebieskim (a). Graf symetrii Cheshire dla grupy $P2$ w kolorze czerwonym (b)



Rysunek 3.8.4 Graf symetrii dla grupy $P2$, rzut wzdłuż osi b . Układ cząsteczek dla czterech alternatywnych początków układu współrzędnych, cząsteczki zaznaczone schematycznie w kolorach niebieskim, czerwonym, zielonym i pomarańczowym (a). Graf symetrii komórki anti-Cheshire dla grupy $P2$ w kolorze czerwonym, część asymetryczna komórki anti-Cheshire w kolorze szarym (b)

Koncepcja asymetrycznej części komórki elementarnej anti-Cheshire zainspirowana została koncepcją symetrii i komórki elementarnej Cheshire wprowadzoną przez Hirshfelda (Hirshfeld, 1968). Symetria Cheshire opisuje symetrię grafu elementów symetrii danej grupy przestrzennej (Rysunek 3.8.3), to znaczy jest symetrią komórki elementarnej z elementami symetrii danego modelu, po usunięciu atomów. Natomiast symetria anti-Cheshire opisuje symetrię układu atomów, wygenerowanego przez nałożenie komórek elementarnych uzyskanych w wyniku wszystkich możliwych wyborów początku układu współrzędnych (Rysunek 3.8.4). Ponieważ część asymetryczna komórki anti-Cheshire z reguły jest mniejsza niż część asymetryczna wyjściowej komórki elementarnej, nie jest możliwe takie przekształcenie współrzędnych atomów, aby wszystkie atomy znajdowały się w części asymetrycznej komórki anti-Cheshire. Możliwe jest natomiast, aby pewien punkt specjalny, zależny od położenia atomów, znalazł się w wybranej komórce

elementarnej anti-Cheshire. Punktem tym może być na przykład „środek ciężkości” struktury. Przekształcając model struktury przez operacje symetrii danej grupy przestrzennej i sprawdzając wszystkie, alternatywne wybory początku układu współrzędnych, zawsze możliwe jest wskazanie takiego opisu modelu struktury, w którym „środek ciężkości” znajduje się w wybranej części asymetrycznej komórki anti-Cheshire. Granice wybranych obszarów części asymetrycznej komórki anti-Cheshire przedstawiono w tabeli 6.4.1 oraz publikacji (Kowiel, Jaskolski i Dauter, 2014).

Tabela 3.8.1 *Symetria anti-Cheshire i wybrane obszary dla grup przestrzennych występujących w krystalografii związków makromolekularnych; x,y,z oznaczają współrzędne ułamkowe wyjściowej komórki elementarnej; symbol Z odnosi się do komórki o nieskończenie małym wymiarze dla określonego kierunku.*

Grupa przestrzenna Nr	Symetria anti-Cheshire symbol	Symetria anti-Cheshire	Granice obszaru
1	P1	Z ³ 1	x,y,z=1/2
3	P2	Z ² 2	0≤x<1/4; 0≤z<1/2; y=1/2
4	P2 ₁	Z ² 2	0≤x<1/4; 0≤z<1/2; y=1/2
5	C2	Z ² 2	0≤x<1/4; 0≤z<1/2; y=1/2
16	P222	P222	0≤x,y<1/4; 0≤z<1/2
17	P222 ₁	P222	0≤x,y<1/4; 0≤z<1/2
18	P2 ₁ 2 ₁ 2	P222	0≤x,y<1/4; 0≤z<1/2
19	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P222	0≤x,y<1/4; 0≤z<1/2
20	C222 ₁	P222	0≤x,y<1/4; 0≤z<1/2
21	C222	P222	0≤x,y<1/4; 0≤z<1/2
22	F222	I222	0≤x,y,z<1/4
23	I222	P222	0≤x,y<1/4; 0≤z<1/2
24	I2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P222	0≤x,y<1/4; 0≤z<1/2
75	P4	Z ⁴ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; z=1/2
76	P4 ₁	Z ⁴ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; z=1/2
77	P4 ₂	Z ⁴ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; z=1/2
78	P4 ₃	Z ⁴ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; z=1/2
79	I4	Z ⁴ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; z=1/2
80	I4 ₁	Z ⁴ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; z=1/2
89	P422	P422	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; 0≤z<1/2
90	P42 ₁ 2	P422	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; 0≤z<1/2
91	P4 ₁ 22	P4 ₂ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; 0≤z<1/2
92	P4 ₁ 2 ₁ 2	P4 ₂ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; 0≤z<1/2
93	P4 ₂ 22	P422	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; 0≤z<1/2
94	P4 ₂ 2 ₁ 2	P422	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; 0≤z<1/2
95	P4 ₃ 22	P4 ₂ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; 0≤z<1/2
96	P4 ₃ 2 ₁ 2	P4 ₂ 22	0≤x≤1/4; x≤y<1/2-x; 0≤z<1/2
97	I422	P422	0≤x≤1/4; 1/2-x≤y<1/2+x; 0≤z<1/2

Tabela 6.4.1 *cd.*

Grupa przestrzenna Nr	Symetria anti-Cheshire symbol	Symetria anti-Cheshire	Granice obszaru
98	$I4_122$	$P4_222$	$0 \leq x \leq 1/4; 1/2 - x \leq y < 1/2 + x; 0 \leq z < 1/2$
143	$P3$	Z^1622	$0 \leq x \leq 1/3; 0 \leq y \leq x/2; z = 1/2$
144	$P3_1$	Z^1622	$0 \leq x \leq 1/3; 0 \leq y \leq x/2; z = 1/2$
145	$P3_2$	Z^1622	$0 \leq x \leq 1/3; 0 \leq y \leq x/2; z = 1/2$
146	$R3$	Z^1312	$0 \leq x \leq 1/3; 0 \leq y \leq x; z = 1/2$
149	$P312$	$P622$	$0 \leq x \leq 1/3; 0 \leq y \leq x/2; 0 \leq z < 1/2$
150	$P321$	$P622$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
151	$P3_12$	$P6_222$	$0 \leq x \leq 1/3; 0 \leq y \leq x/2; 0 \leq z < 1/2$
152	$P3_121$	$P6_222$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
153	$P3_212$	$P6_422$	$0 \leq x \leq 1/3; 0 \leq y \leq x/2; 0 \leq z < 1/2$
154	$P3_21$	$P6_422$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
155	$R32$	$R32$	$0 \leq x \leq 1/3; 0 \leq y < x/3; 0 \leq z \leq 1/2$
168	$P6$	Z^1622	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; z = 1/2$
169	$P6_1$	Z^1622	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; z = 1/2$
170	$P6_5$	Z^1622	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; z = 1/2$
171	$P6_2$	Z^1622	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; z = 1/2$
172	$P6_4$	Z^1622	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; z = 1/2$
173	$P6_3$	Z^1622	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; z = 1/2$
177	$P622$	$P622$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
178	$P6_122$	$P6_222$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
179	$P6_522$	$P6_422$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
180	$P6_222$	$P6_422$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
181	$P6_422$	$P6_222$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
182	$P6_322$	$P622$	$0 \leq x \leq 2/3; 0 \leq y \leq x/2; y \geq 2x - 1; 0 \leq z < 1/2$
195	$P23$	$I432$	$0 \leq x \leq 1/4; x \leq y, z \leq 1/2 - x$
196	$F23$	$I432$	$0 \leq x \leq 1/8; x \leq y, z \leq 1/4 - x$
197	$I23$	$I432$	$0 \leq x \leq 1/4; x \leq y, z \leq 1/2 - x$
198	$P2_13$	$I4_132$	$-3/8 < x < 1/8; -1/8 < y < 1/8; \max(x, y, y - x - 1/8) < z < y + 1/4$
199	$I2_13$	$I4_132$	$-3/8 < x < 1/8; -1/8 < y < 1/8; \max(x, y, y - x - 1/8) < z < y + 1/4$
207	$P432$	$I432$	$0 \leq x \leq 1/4; x \leq y, z \leq 1/2 - x$
208	$P4_232$	$I432$	$0 \leq x \leq 1/4; x \leq y, z \leq 1/2 - x$
209	$F432$	$P432$	$0 \leq x \leq 1/2; x \leq y \leq 1/2 - x; 0 \leq z \leq 1/4$
210	$F4_132$	$P4_232$	$0 \leq x \leq 1/4; 0 \leq y \leq 1/4; x, y \leq z \leq 1/4 - x, 1/4 - y$
211	$I432$	$I432$	$0 \leq x \leq 1/4; x \leq y, z \leq 1/2 - x$
212	$P4_332$	$I4_132$	$-3/8 < x < 1/8; -1/8 < y < 1/8; \max(x, y, y - x - 1/8) < z < y + 1/4$
213	$P4_132$	$I4_132$	$-3/8 < x < 1/8; -1/8 < y < 1/8; \max(x, y, y - x - 1/8) < z < y + 1/4$
214	$I4_132$	$I4_132$	$-3/8 < x < 1/8; -1/8 < y < 1/8; \max(x, y, y - x - 1/8) < z < y + 1/4$

4. Przedmiot i cel badań

Na rozprawę doktorską składają się dwa kierunki badań. Pierwszy dotyczy analizy strukturalnej pochodnych 2-fenyloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu, drugi opracowania trzech nowych programów komputerowych do analizy struktury kryształu związków bioorganicznych.

4.1. Badania strukturalne

Pierwszy kierunek badań stanowi fragment prowadzonych na szerszą skalę badań strukturalnych w macierzystej Katedrze, dotyczących zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej w grupie pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu. Badania wykonywane są we współpracy z zespołem badawczym profesora R. Lesyka z Lwowskiego Narodowego Uniwersytetu Medycznego im. D. Halickiego (Ukraina).

W ramach pracy doktorskiej przewidziano przeprowadzenie badań strukturalnych piętnastu związków heterocyklicznych pochodnych 2-fenyloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu (Rysunek 4.1.1, Tabela 4.1.1) z wykorzystaniem metody dyfrakcji promieni rentgenowskich. Syntezę analizowanych związków przeprowadził zespół badawczy profesora Romana Lesyka, przy czym związki **9** i **11** zostały otrzymane po raz pierwszy, pozostałe związki, to jest **1–8**, **10**, **12–15**, zostały opisane już wcześniej przez innych autorów (Andreasch, 1917, 1918; Behbehani i Ibrahim, 2012; Dains i Eberly, 1933; Davis i Dains, 1935; Dixon i Taylor, 1908, 1912; Gawande, Warangkar, Bandgar i Khobragade, 2013; Mahapatra i Rout, 1956; Mahboobi i in., 2006; Marnett i Zorzi, 1954; Meyer, 1877; Pohloudek-Fabini i Schröpl, 1968; Pujari i Rout, 1954, 1955; Rizzo, 1898; Váňa, Hanusek, Růžička i Sedlák, 2009; Wheeler i Johnson, 1902; Zhou i in., 2008). W tym miejscu warto zauważyć, iż kierownik zespołu, profesor Lesyk, posiada bogate doświadczenie w zakresie chemii leku i organicznej syntezy związków biologicznie czynnych, zwłaszcza związków heterocyklicznych z atomami azotu i siarki w cząsteczce, charakteryzujących się działaniem przeciwbakteryjnym, przeciwwirusowym, przeciwgrzybiczym, przeciwzapalnym i przeciwnowotworowym.

Głównym celem prowadzonych prac w ramach pierwszego kierunku badań jest analiza wpływu rodzaju i pozycji podstawnika w pierścieniu fenylowym pochodnych

2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej. Warto podkreślić, że badania wpływu pozycji podstawnika w pierścieniu fenylowym na lokalizację protonu w obrębie fragmentu amidynowego cząsteczki wymienionych pochodnych prowadzone są po raz pierwszy. Zaplanowano przeprowadzenie analizy wpływu własności elektronowych podstawnika na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu w oparciu o grupę związków z atomami fluoru (**12**), chloru (**13**) i bromu (**14**, **15**) obecnych w pozycji *para* pierścienia fenylowego. W analizie wpływu pozycji podstawnika w pierścieniu fenylowym na zjawisko tautomerii wykorzystano natomiast podstawniki metoksyłowy (OCH₃) o charakterze elektrono-donorowym (**4–8**) i trifluorometyłowy (CF₃) o charakterze elektrono-akceptorowym (**9–11**), obydwa zajmujące kolejno pozycje *orto*, *meta* i *para* (Rysunek 4.1.1, Tabela 4.1.1).



Rysunek 4.1.1 Formy tautomeryczne A1 (aminowa) i A2 (iminowa) związków 2–15

Tabela 4.1.1 Podstawniki R¹ i R² w cząsteczkach związków 2–15

Związek	R ¹	R ²
2	H	COOCH ₂ CH ₃ (<i>para</i>)
3	H	-
4	CH ₃	OCH ₃ (<i>orto</i>)
5	H	OCH ₃ (<i>meta</i>)
6	H	OCH ₃ (<i>para</i>)
7	CH ₃	OCH ₃ (<i>meta</i>)
8	H	OCH ₃ , OCH ₃ (<i>orto</i> , <i>para</i>)
9	H	CF ₃ (<i>orto</i>)
10	H	CF ₃ (<i>meta</i>)
11	H	CF ₃ (<i>para</i>)
12	CH ₃	F (<i>para</i>)
13	H	Cl (<i>para</i>)
14	H	Br (<i>para</i>)
15	CH ₃	Br (<i>para</i>)

Zasadność podjęcia szczegółowych badań zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej w grupie pochodnych 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazol-4(5*H*)-onu została podyktowana faktem, iż w literaturze wnioski formułowane przez różnych autorów w tym

zakresie bywają sprzeczne, albo też niekiedy zbyt daleko idące (Engoyan i in., 1978; Khovratovich i Chizhevskaya, 1967; Mahboobi i in., 2006; Ramsh i in., 1985, 1986; Ramsh, V'yunov, Ginak i Sochilin, 1972; Ranga, Sharma i Kumar, 2013)

Przyczyną tego stanu rzeczy może być fakt, że opisane w literaturze badania tautomerii protonowej aminowo-iminowej najczęściej nie posiadają charakteru badań systematycznych i mają jedynie charakter jakościowy. Potwierdza to również profesor Katritzky, znany autorytet naukowy, redaktor opracowań przeglądowych poświęconych zjawisku tautomerii protonowej w związkach heteroaromatycznych, w tym w grupie azoli z heteroatomami azotu i siarki (Elguero i in., 1976; Katritzky, Boulton i Lagowski, 1963; Minkin i in., 2000).

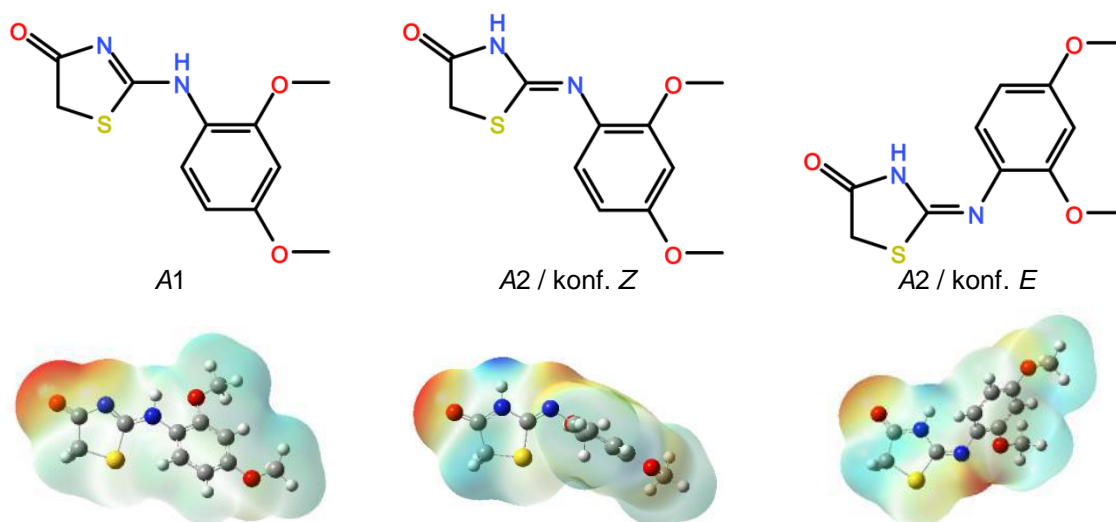
Inną przyczyną może być również fakt, że głównym narzędziem używanym w badaniach strukturalnych tej grupy związków heterocyklicznych w postaci ciała stałego była spektroskopia IR. Po metody rentgenograficzne sięgano bardzo rzadko (Rozdział 1.5).

Obok tautomerii protonowej aminowo-iminowej badaniami objęte są również zjawiska izomerii geometrycznej *E/Z* i konformacyjnej, obydwa stanowiące ważne czynniki kierunkujące aktywność farmakologiczną związków heterocyklicznych. Z badań zależności struktura–aktywność, prowadzonych dla związków heterocyklicznych z układem 1,3-tiazolidyn-4-onu wynika, iż obecność wymienionego układu w cząsteczce ma zasadnicze znaczenie dla aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej (Bonde i Gaikwad, 2004; Chohan, Youssoufi, Jarrahpour i Ben Hadda, 2010; Nowaczyk i in., 2014).

Wyniki najnowszych badań przeprowadzonych dla 2-(2,4-dimetoksyfenylo)amino-1,3-tiazol-4(5*H*)-onu (Nowaczyk i in., 2014), pozwoliły prognozować większe szanse wystąpienia aktywności przeciwbakteryjnej dla postaci tautomerycznej (iminowej) A2 wymienionego związku (dotyczy obydwu izomerów, tj. *Z* i *E*) z dipolarnym farmakoforem ($X^{\delta-}-Y^{\delta+}$), aniżeli dla postaci (aminowej) A1 z farmakoforem ($X^{\delta-}-Y^{\delta-}$). Ostatnia wymieniona postać posiada natomiast większe szanse na potwierdzenie w testach farmakologicznych działania przeciwwirusowego (Rysunek 4.1.2).

W ramach pracy doktorskiej przewidziane są ponadto badania zjawiska polimorfizmu oraz prześledzenie roli wiązań wodorowych w kształtowaniu się struktury kryształów. W badaniach substancji leczniczych zjawisko polimorfizmu posiada duże znaczenie z uwagi na fakt, iż ze zmianą sposobu upakowania cząsteczek w kryształach zmieniają się ich

właściwości fizyczne i chemiczne, co może mieć wpływ na ich działanie terapeutyczne oraz chociażby trwałość.



Rysunek 4.1.2 Powierzchnie rozkładu potencjału elektrostatycznego dla form tautomerycznych z grupą karbonylową. Częsteczkowy potencjał elektrostatyczny zmapowany na powierzchnię o tej samej gęstości rozkładu ładunku, zawierający się w przedziale od -6.97×10^{-2} a.u. (kolor czerwony) do $+6.97 \times 10^{-2}$ a.u. (kolor niebieski), odpowiednio dla tautomerów A1 i A2 (Nowaczyk i in., 2014)

4.2. Nowe narzędzia do analizy struktury kryształu związków bioorganicznych

Drugi kierunek badań obejmuje:

- analizę rozkładów asymptotycznych (Rozdział 3.3.3) i dokładnych (Rozdział 3.3.4) znormalizowanego czynnika struktury oraz wpływu atomów o dużej liczbie elektronów w strukturze na przewidywane występowania centrum symetrii w kryształach,
- analizę sposobu standaryzacji położenia cząsteczek w strukturze (Rozdział 3.8)
- określanie ilościowego podobieństwa struktur krystalicznych (Rozdział 3.7).

Badania te ukierunkowane są na zaprojektowanie nowych algorytmów oraz stworzenie programów dla chemików krytalografów.

Krytalografia jest nauką interdyscyplinarną, a jej szybki rozwój był możliwy dzięki upowszechnieniu się dostępu do komputerów i dzięki rozwojowi szeroko pojętych metod obliczeniowych. Nowe, coraz bardziej doskonałe programy komputerowe w coraz

większym stopniu ułatwiają i przyspieszają zarówno obróbkę danych eksperymentalnych, jak i opracowanie modelu struktury kryształu związku chemicznego.

Programy i metody obliczeniowe powstałe w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku zastępowane są przez programy rozwijane w nowoczesnych technologiach, często w oparciu o model otwartego kodu (*open source*). Dzięki temu możliwe jest szybsze wykrywanie i naprawa błędów oraz wymiana wiedzy i doświadczeń między autorami programów.

Badania zaplanowane w ramach drugiego kierunku prac wpisują się w ten światowy trend (Bourhis, Dolomanov, Gildea, Howard i Puschmann, 2015; Cranswick, 2008, 2009). Ich celem jest opracowanie nowych algorytmów i ich implementacja w nowoczesnych technologiach, odpowiadających obecnym standardom rozwoju oprogramowania. Zaletą przewidzianych do realizacji programów komputerowych jest też przystępny interfejs użytkownika, zapewniający łatwą obsługę programu i maksymalną automatyzację wykonywanych procedur.

W ramach pracy przewidziano zaprojektowanie i opracowanie trzech programów komputerowych umożliwiających analizę znormalizowanego czynnika struktury (CENTROMK), standaryzację położenia cząsteczek w komórce elementarnej z wykorzystaniem koncepcji komórki anti-Cheshire (ACHESYM) oraz analizę podobieństwa struktur krystalicznych w sposób ilościowy (SIMMK).

Pierwszy z programów (CENTROMK) będzie służył do obliczania rozkładu znormalizowanego czynnika struktury z uwzględnieniem wpływu ciężkich atomów, przy pomocy rozkładów dokładnych (Rozdział 3.3.4). Analiza rozkładu jest pomocna w określeniu symetrii kryształu. Poprawne określenie grupy przestrzennej jest koniecznym warunkiem umożliwiającym rozwiązanie problemu fazowego metodami bezpośrednimi. Dokładna analiza rozkładu znormalizowanego czynnika struktury pozwala lepiej oszacować czynnik skali i średni parametr przemieszczenia. Pozwala również na weryfikację tezy o tzw. „zbliżniaczeniu” kryształu. Warto zauważyć, że rutynowe stosowanie rozkładów asymptotycznych dla struktur z atomami o dużej liczbie elektronów często prowadzi do błędnych wniosków, dlatego też zdecydowano się na wykorzystanie rozkładów dokładnych znormalizowanego czynnika struktury i porównanie ich z rozkładami asymptotycznymi. Dodatkowo zaplanowano weryfikację wiarygodności najpopularniejszych kryteriów predykcji występowania centrum symetrii w kryształach.

Tego typu analiza, przeprowadzona na dużym zbiorze obejmującym wiele tysięcy danych eksperymentalnych wykonywana jest po raz pierwszy.

Drugie planowane narzędzie, program ACHESYM, posłuży do standaryzacji położenia struktur makromolekularnych w komórce elementarnej. Standaryzacja położenia cząsteczek (łańcuchów) w kryształach jest wymagana dla celów porównawczych struktur krystalicznych. Struktury makromolekularne zdeponowane w bazie PDB nierzadko przyjmują różną lokalizację w odniesieniu do początku układu współrzędnych. Stanowi to poważny problem w sytuacji, gdy zamierza się przeprowadzić analizę podobieństwa łańcuchów białkowych. W ramach programu zaplanowano obok opracowania sposobu standaryzacji położenia również zaprojektowanie algorytmu pozwalającego na wyszukiwanie kontaktów między sąsiednimi łańcuchami białek w oparciu o nową metodę analizy wspólnej objętości cząsteczek (VIP, *volume intersection of protein*). Analiza kontaktów pozwoli na budowanie zwartych aglomeratów - oligomerów cząsteczek. W przypadku struktur o większej liczbie cząsteczek w części asymetrycznej zbudowanie zwartego aglomeratu powinno poprzedzać standaryzację pozycji cząsteczek.

Celem ostatniego projektu, nazwanego SIMMK, jest stworzenie narzędzia pomocnego w analizie izostrukuralności kryształów. Obecnie brakuje nowoczesnego, przyjaznego użytkownikowi narzędzia do obliczania podobieństwa struktur krystalicznych. Większość dostępnych programów powstało w drugiej połowie dwudziestego wieku i nie jest dostępna szerokiemu gronu krytalografów. Ponadto nie są one przystosowane do użycia w nowoczesnych systemach operacyjnych i najczęściej nie posiadają graficznego interfejsu użytkownika (Dzyabchenko, 1994). Ich kolejną wadą jest brak możliwości przeprowadzenia optymalizacji położenia cząsteczek względem siebie. Na przykład program ISOV (Fábián i Kálmán, 1999) do obliczania objętościowego indeksu izostrukuralności I_v wymaga standaryzacji położenia cząsteczek i odpowiedniego przygotowania plików wejściowych. Przykładem programów nowszej generacji jest program KPLOT (Hundt, Schön, Neelamraju, Zagorac i Jansen, 2013), służący jednak tylko do porównywania struktur nieorganicznych. W programie OLEX2 (Dolomanov i in., 2009) najlepsze nałożenie atomów na siebie obliczane jest przy pomocy kombinacji wszystkich atomów danego rodzaju. Dla większej liczby atomów tego samego typu sprawdzenie wszystkich permutacji atomów w celu wyznaczenia macierzy transformacji nie jest możliwe w rozsądnym czasie. Popularny program MERCURY (Macrae i in., 2008)

jest wygodny w użyciu, jednakże opcja pozwalająca na analizę podobieństwa struktury cząsteczki i kryształu nie jest dostępna w wersji darmowej. Program MERCURY efektywnie znajduje podobieństwo jedno-, dwu- i trójwymiarowe analizowanych struktur kryształu. Stopień podobieństwa określany jest w sposób ilościowy za pomocą funkcji RMSD.

Mimo wielu różnych algorytmów w literaturze nadal brak jest wygodnego i ogólnodostępnego narzędzia do wyznaczania podobieństwa cząsteczek, motywów upakowania oraz całych struktur krystalicznych. Celem projektu SIMMK jest opracowanie alternatywnego podejścia i algorytmu, jak również programu komputerowego do wyznaczania podobieństwa w sposób wymagający minimum interwencji użytkownika. Program pozwoli określić podobieństwo cząsteczek i struktur krystalicznych w sposób ilościowy i dokonać wizualizacji otrzymanych wyników. Przewidziane jest obliczanie funkcji podobieństwa dla struktury krystalicznej związków organicznych liczących do 1000 atomów w części asymetrycznej komórki.

5. Część eksperymentalna

5.1. Otrzymywanie kryształów do badań dyfraktometrycznych

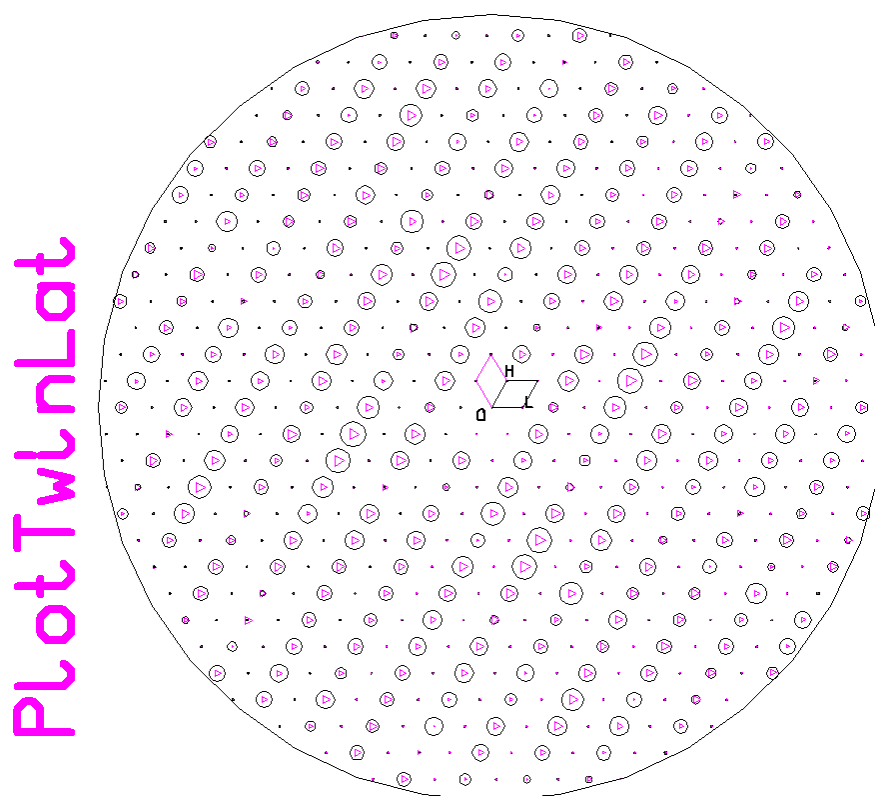
Kryształy do badań dyfraktometrycznych związków **1–15**, otrzymano metodą powolnego odparowania rozpuszczalnika. Związki **1, 5-I, 7, 8** krystalizowano z metanolu, związki **9, 10, 12–14** z etanolu, związek **5-II** z izopropanolu, związki **2–4, 5-III, 6, 11** z dimetyloformamidu (DMF), związek **15** z mieszaniny etanol i dimetyloformamid w stosunku 1:1.

5.2. Pomiary intensywności refleksów i obróbka danych dyfraktometrycznych

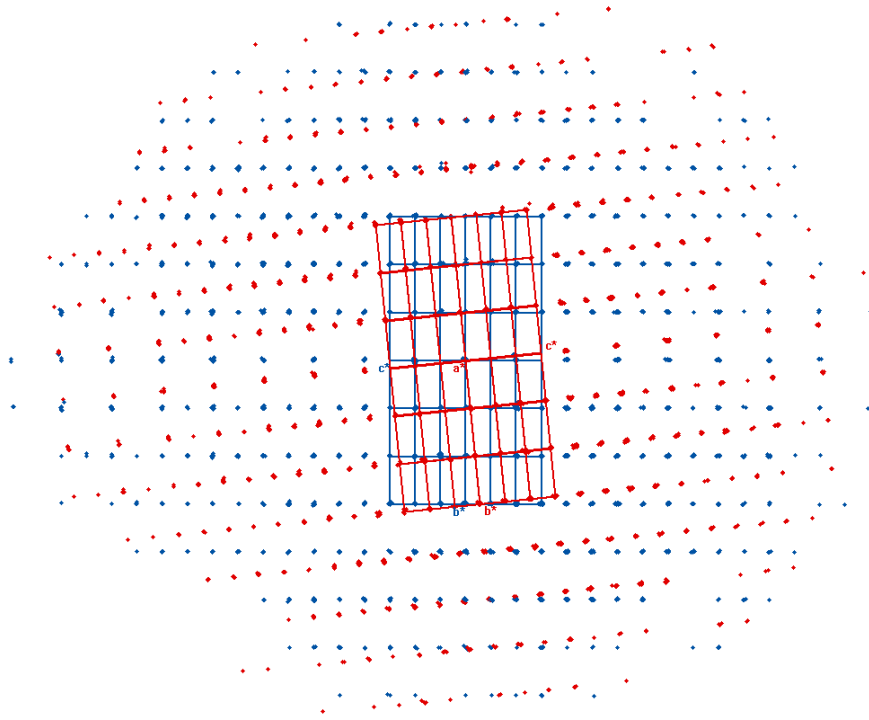
Pomiary natężeń promieniowania rentgenowskiego rozproszonego na kryształach badanych związków zostały przeprowadzone w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na dyfraktometrze Xcalibur z kamerą CCD Atlas firmy Agilent (**1–4, 5-I, 5-II, 7–10, 12, 15**) oraz dyfraktometrze SuperNova Dual kamerą CCD Atlas również firmy Agilent (**5-III, 6, 11, 13, 14**). Dla kryształów związków **1–4, 5-I, 5-II, 7–10, 12, 13, 15** zastosowano promieniowanie molibdenowe [$\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$], zaś dla kryształów związków **5-III, 6, 11, 14** promieniowanie miedziowe [$\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.54184 \text{ \AA}$]. Pomiary dyfraktometryczne wykonywano w temperaturze 100(1) K (**6**), 110(1) K (**11 i 13**), 130(2) K (**1–5, 7–10, 12, 14**) i 293(2) K (**15**). Dane krystalograficzne oraz dane dotyczące pomiaru dyfraktometrycznego i udokładniania struktury kryształu zostały zebrane w tabeli 5.3.1.

Na podstawie położenia refleksów dokonano wyboru komórki elementarnej sieci odwrotnej i na tej podstawie wyznaczono macierz orientacji kryształu i określono wartości parametrów $a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$ komórki elementarnej sieci rzeczywistej (kryształu). Za pomocą pakietu programów CRYCALISPRO (Agilent, 2014) przeprowadzono integrację intensywności refleksów i korekcję ich natężeń z zastosowaniem poprawki na polaryzację, Lorentza i na absorpcję. Poprawkę na absorpcję wykonano metodą multi-scan (**1–5, 7–15**) oraz metodą analityczną (**6**) przy pomocy programu CRYCALISPRO (Agilent, 2014).

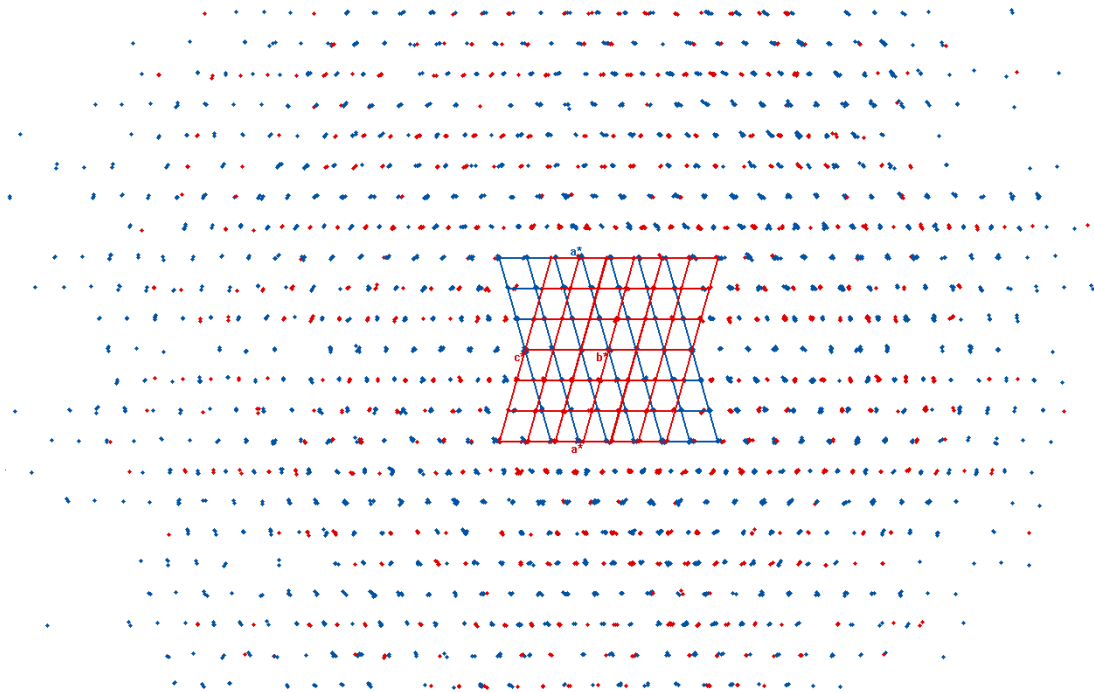
Na podstawie obrazu dyfrakcyjnego (Rysunek 5.2.1, Rysunek 5.2.2, Rysunek 5.2.3) otrzymanego dla kryształów **5-I**, **7**, **9**, stwierdzono iż kryształ **5-I** posiada postać bliźniaka pseudomeroedrycznego [macierz bliźniacza (1,0,1), (0,-1,0), (0,0,-1)] natomiast kryształy **7** i **9** posiadają postać bliźniaka niemeroedrycznego, na który składają się dwie przenikające się domeny obrócone względem siebie o 180° [**7**: w sieci odwrotnej wokół osi (-0.03, 0.99, 0.1); w sieci rzeczywistej wokół osi (0, 1, 0.03), **9**: w sieci odwrotnej wokół osi (0,0,1) w sieci rzeczywistej wokół osi (0.29, 0, 0.96)].



Rysunek 5.2.1 Sieć odwrotna związku **5-I**; rzut wzdłuż osi b^*



Rysunek 5.2.2 Sieć odwrotna związku 7; rzut wzdłuż osi a^*



Rysunek 5.2.3 Sieć odwrotna związku 9; rzut wzdłuż osi b^*

5.3. Rozwiązywanie i udokładnianie struktury

Dla wszystkich badanych struktur problem fazowy rozwiązano metodami bezpośrednimi z wykorzystaniem programu komputerowego SHELXS (Sheldrick, 2008). Otrzymane wstępne modele cząsteczek udokładniano metodą najmniejszych kwadratów programem SHELXL (Sheldrick, 2008). W końcowym etapie udokładnienia atomy niewodorowe udokładniano stosując anizotropowe czynniki temperaturowe. Pozycje atomów wodoru, związanych z atomami azotu (**1–10, 12–15**) wyznaczono z mapy różnicowej Fouriera i udokładniono izotropowo. Położenia pozostałych atomów wodoru wyliczono z geometrii cząsteczki i wykorzystano w obliczeniach czynników struktury. Po każdym cyklu udokładniania pozycje atomów wodoru były wyliczane na nowo. Polarność kryształów związków **5-II, 11** i **15** określono na podstawie udokładnionego parametru Flack'a (Flack, 1983), z wykorzystaniem 1401 (**5-II**), 606 (**11**), 1666 (**15**) par refleksów Friedel'a.

Wyniki badań strukturalnych opracowano z wykorzystaniem programów komputerowych SHELXL (Sheldrick, 2008), PLATON (Spek, 2009), ORTEP (Farrugia, 2012), MERCURY (Macrae i in., 2008) i OLEX2 (Dolomanov i in., 2009). W obliczeniach długości wiązań, kątów walencyjnych i torsyjnych korzystano z programu komputerowego SHELXL. Do wyznaczenia płaszczyzn najmniejszych kwadratów niepłaskich układów pierścieniowych i wybranych grup atomów, kątów dwuściennych, odległości wybranych atomów od najlepszych płaszczyzn oraz konformacji pierścieni stosowano programy SHELXL i PLATON. Rysunki przedstawiające obraz przestrzenny cząsteczki, sposób upakowania cząsteczek w komórce elementarnej i motywy wiązań wodorowych wykonano programem ORTEP, zaś nakładanie symetrycznie niezależnych cząsteczek wyrysowano programem SIMMK. Podobieństwo geometrii cząsteczek oraz struktury kryształów określano w sposób ilościowy również programem SIMMK z wykorzystaniem indeksów odpowiednio I_a i I_c (Rozdział 6.5).

Tabela 5.3.1 Dane krystalograficzne oraz dane dotyczące pomiaru dyfraktometrycznego i parametry opisujące jakość rozwiązania struktury

związek	grupa przestrzenna	<i>a</i> [Å]	<i>b</i> [Å]	<i>c</i> [Å]	α [°]	β [°]	γ [°]	<i>Z</i>	<i>V</i> [Å ³]
1	$P\bar{1}$	5.80(1)	8.80(1)	10.97(1)	90.638(2)	95.794(2)	107.990(2)	2	528.50(3)
2	$P\bar{1}$	3.99(1)	5.51(1)	26.89(1)	84.483(5)	89.670(5)	86.338(5)	2	586.58(6)
3	$P\bar{1}$	6.61(1)	7.42(1)	9.57(1)	69.600(11)	76.885(8)	81.555(10)	2	427.23(8)
4	$P2_1/c$	7.56(1)	10.81(1)	13.58(1)	90	96.627(8)	90	4	1101.91(17)
5-I	$P2_1/c$	18.51(1)	6.72(1)	18.31(1)	90	119.629(5)	90	8	1980.92(15)
5-II	$P2_1$	6.69(1)	4.83(1)	15.87(1)	90	95.652(2)	90	2	510.43(2)
5-III	$P2_1/c$	6.72(1)	21.69(1)	7.44(1)	90	111.471(2)	90	4	1009.81(4)
6	$P\bar{1}$	3.99(1)	5.48(1)	22.26(1)	83.575(9)	88.826(9)	86.566(9)	2	482.10(9)
7	$P2_1/c$	12.55(1)	7.02(1)	13.31(1)	90	109.930(5)	90	4	1102.65(8)
8	$P2_1/c$	14.11(1)	10.03(1)	8.12(1)	90	96.843(1)	90	4	1140.87(3)
9	$C2/c$	18.79(1)	11.12(1)	21.45(1)	90	105.736(9)	90	16	4312.1(6)
10	$P\bar{1}$	10.18(1)	10.91(1)	11.35(1)	75.736(4)	76.364(4)	62.996(7)	4	1077.35(13)
11	$P2_1$	5.40(1)	23.06(1)	8.20(1)	90	92.163(15)	90	4	1019.6(3)
12	$C2/c$	14.81(1)	11.19(1)	11.91(1)	90	93.580(2)	90	8	1969.76(8)
13	$P2_1/n$	10.17(1)	3.91(1)	23.21(1)	90	98.295(3)	90	4	912.11(5)
14	$P2_1/n$	10.25(1)	3.95(1)	23.27(1)	90	97.668(2)	90	4	934.73(4)
15	$Pca2_1$	14.46(1)	6.66(1)	23.06(1)	90	90	90	8	2221.69(7)

Tabela 5.3.1 *cd*

związek	wzór sumaryczny	M_{cz} [Da]	λ [Å]	μ [mm ⁻¹]	wymiary kryształu [mm]	temp. pomiaru [K]	dyfraktometr
1	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	237.28	0.71073	0.29	0.42 × 0.22 × 0.10	130(2)	Xcalibur, Atlas
2	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	264.30	0.71073	0.28	0.40 × 0.34 × 0.05	130(2)	Xcalibur, Atlas
3	C ₉ H ₈ N ₂ OS	192.23	0.71073	0.33	0.30 × 0.20 × 0.07	130(2)	Xcalibur, Atlas
4	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	236.29	0.71073	0.28	0.30 × 0.17 × 0.15	130(2)	Xcalibur, Atlas
5-I	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	222.26	0.71073	0.31	0.30 × 0.15 × 0.10	130(2)	Xcalibur, Atlas
5-II	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	222.26	0.71073	0.30	0.60 × 0.50 × 0.03	130(2)	Xcalibur, Atlas
5-III	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	222.26	1.54184	2.71	0.50 × 0.20 × 0.10	130(2)	SuperNova, Atlas
6	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	222.26	1.54184	2.83	0.30 × 0.08 × 0.04	100(1)	SuperNova, Atlas
7	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	236.29	0.71073	0.28	0.60 × 0.25 × 0.13	130(2)	Xcalibur, Atlas
8	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	252.29	0.71073	0.28	0.60 × 0.25 × 0.20	130(2)	Xcalibur, Atlas
9	C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ OS	260.24	0.71073	0.33	0.60 × 0.30 × 0.08	130(2)	Xcalibur, Atlas
10	C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ OS	260.24	0.71073	0.33	0.55 × 0.43 × 0.12	130(2)	Xcalibur, Atlas
11	C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ OS	260.24	1.54184	3.15	0.20 × 0.03 × 0.03	110(1)	SuperNova, Atlas
12	C ₁₀ H ₉ FN ₂ OS	224.25	0.71073	0.32	0.75 × 0.40 × 0.30	130(2)	Xcalibur, Atlas
13	C ₉ H ₇ ClN ₂ OS	226.68	0.71073	0.61	0.45 × 0.20 × 0.15	110(1)	SuperNova, Atlas
14	C ₉ H ₇ BrN ₂ OS	271.14	1.54184	7.80	0.25 × 0.20 × 0.07	130(1)	SuperNova, Atlas
15	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ OS	285.16	0.71073	3.86	0.35 × 0.20 × 0.15	293 (2)	Xcalibur, Atlas

Tabela 5.3.1 *cd*

związek	$\theta_{min} / \theta_{max}$ [°]	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	liczba refleksów niezależnych	liczba refleksów z $F^2 > 2\sigma(F^2)$	liczba parametrów / wiązków
1	3.0 / 29.1	-6→7	-11→11	-14→14	2501	2338	167 / 4
2	2.3 / 29.1	-5→5	-7→7	-35→35	2804	2604	168 / 0
3	2.3 / 28.8	-8→8	-9→9	-12→12	2004	1841	122 / 0
4	2.4 / 29.2	-9→9	-14→14	-18→16	2714	2358	151 / 0
5-I	2.2 / 29.0	-24→25	-8→8	-23→22	4586	4167	282 / 0
5-II	2.6 / 32.5	-10→10	-7→7	-23→23	3488	3336	141 / 1
5-III	6.7 / 75.6	-5→8	-20→27	-9→8	1998	1946	141 / 0
6	4.0 / 74.5	-3→4	-5→6	-27→27	1943	1822	141 / 0
7	3.1 / 29.0	-17→17	-9→9	-17→18	5270	4075	169 / 4
8	2.5 / 32.5	-20→21	-14→9	-12→9	3832	3456	160 / 0
9	2.2 / 29.1	-25→25	-15→15	-27→29	5621	4536	314 / 0
10	2.3 / 32.1	-15→15	-16→15	-16→16	6914	5782	315 / 0
11	5.4 / 66.6	-6→5	-27→25	-8→9	3096	2235	223 / 16
12	2.3 / 29.7	-19→14	-15→14	-15→15	2538	2304	147 / 0
13	3.1 / 32.8	-15→14	-5→5	-34→34	3130	2755	131 / 0
14	3.8 / 75.6	-12→12	-4→4	-28→28	1874	1835	131 / 0
15	2.8 / 29.1	-19→19	-8→8	-31→30	5518	4332	281 / 1

Tabela 5.3.1 *cd*

związek	R_{int}	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	$wR(F^2)$	<i>S</i>	$\Delta\rho_{min} / \Delta\rho_{max}$ [eÅ ⁻³]	poprawka na absorbcję	parameter Flacka
1	0.016	0.036	0.088	1.13	-0.21 / 0.34	multi-scan	
2	0.017	0.030	0.078	1.05	-0.22 / 0.54	multi-scan	
3	0.022	0.031	0.080	1.08	-0.25 / 0.39	multi-scan	
4	0.032	0.036	0.091	1.05	-0.26 / 0.33	multi-scan	
5-I	0.030	0.036	0.080	1.05	-0.26 / 0.28	multi-scan	
5-II	0.030	0.027	0.071	1.05	-0.22 / 0.32	multi-scan	-0.01(2)
5-III	0.019	0.033	0.091	1.11	-0.28 / 0.29	multi-scan	
6	0.030	0.044	0.119	1.06	-0.40 / 0.53	analityczna	
7	0.027	0.039	0.104	1.04	-0.26 / 0.30	multi-scan	
8	0.018	0.030	0.083	1.03	-0.27 / 0.48	multi-scan	
9	0.072/0.176	0.047	0.117	1.05	-0.44 / 0.35	multi-scan	
10	0.020	0.036	0.098	1.03	-0.37 / 0.42	multi-scan	
11	0.087	0.091	0.263	1.10	-0.52 / 1.01	multi-scan	0.05(4)
12	0.017	0.033	0.083	1.08	-0.22 / 0.31	multi-scan	
13	0.026	0.028	0.074	1.08	-0.282 / 0.534	multi-scan	
14	0.021	0.022	0.058	1.08	-0.38 / 0.58	multi-scan	
15	0.032	0.046	0.103	1.06	-0.26 / 1.09	multi-scan	0.006(4)

5.4. Narzędzia programistyczne

Program CENTROMK napisano w języku C++ z wykorzystaniem biblioteki Qt (Qt Company, 2014). Do odczytu plików wykorzystano biblioteki *open-source* projektu OLEX2 (Dolomanov i in., 2009).

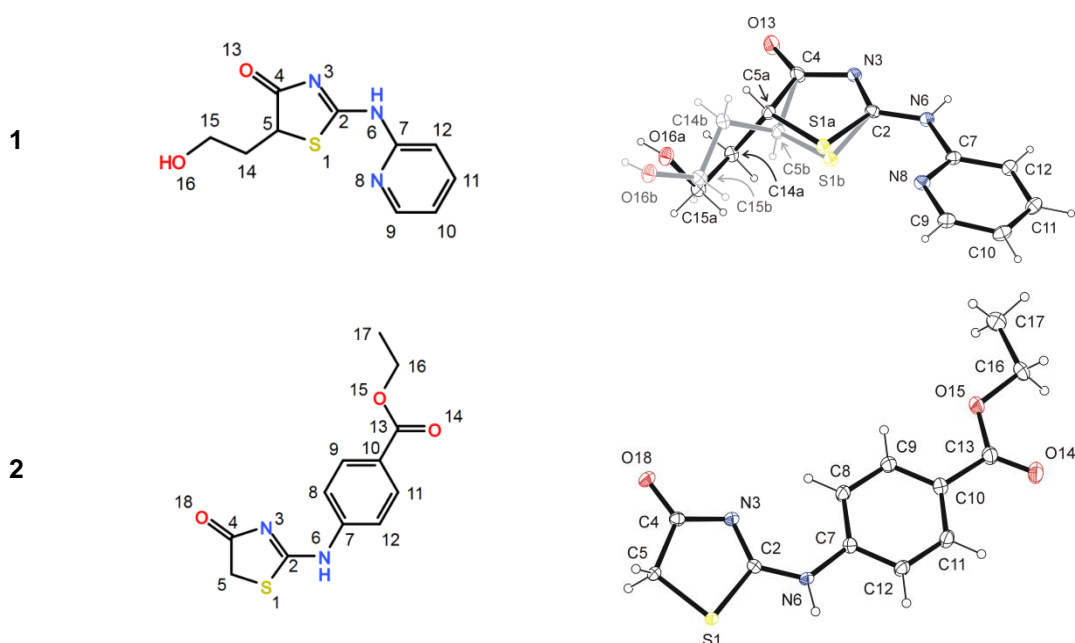
Program ACHESYM napisano w języku Python (Python Software Foundation, 2014) z wykorzystaniem biblioteki Computational Crystallography Toolbox (Grosse-Kunstleve, Sauter, Moriarty i Adams, 2002). Program działa jako serwis internetowy z użyciem biblioteki Django (Django Software Foundation, 2014).

Program SIMMK napisano w języku C++, z wykorzystaniem biblioteki Qt. Biblioteka ta pozwala wyświetlić grafikę 3D za pomocą OpenGL (Khronos Group, 2013), ponadto umożliwia kompilację na różnych systemach operacyjnych.

6. Wyniki badań własnych

Wyniki analizy strukturalnej, pochodnych 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu, przeprowadzonych w ramach pierwszego kierunku badań, przedstawiono w rozdziałach 6.1 i 6.2. Programy komputerowe do analizy struktury kryształu związków bioorganicznych (CENTROMK, ACHESYM, SIMMK), opracowane w ramach drugiego kierunku badań, opisano w rozdziałach 6.3 do 6.5.

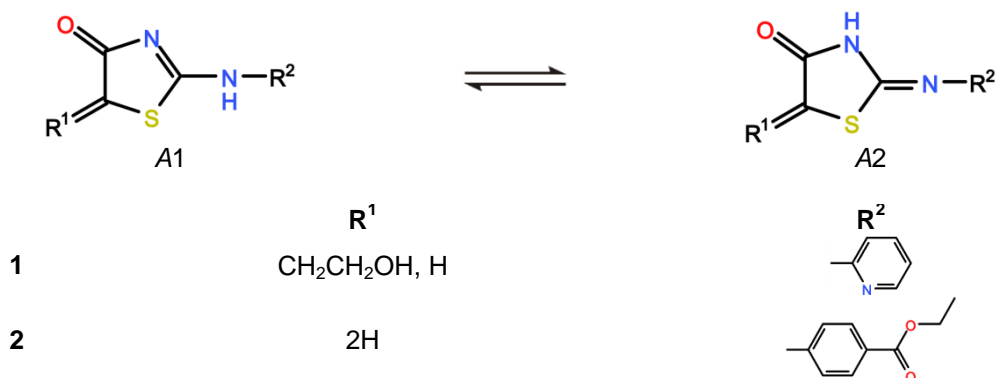
6.1. Korekta formy tautomerycznej w fazie krystalicznej związków identycznych z GACXOZ i HEGLUC



Rysunek 6.1.1 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związków **1** i **2** z numeracją atomów

Syntezę związków **1** {5-(2-hydroksyetylo)-2-[(pirydyn-2-ylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on} i **2** {ester etylowy kwasu 4-[(4-okso-tiazolidyn-2-ylo)amino]benzoesowego} (Rysunek 6.1.1), identycznych ze związkami określonymi w Cambridge Structural Database (CSD) (Allen, 2002) kodami identyfikacyjnymi GACXOZ i HEGLUC, przeprowadził zespół badawczy profesora Romana Lesyka z Lwowskiego Narodowego Uniwersytetu Medycznego (Ukraina) metodami wykorzystywanymi dla otrzymywania pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu (Geronikaki i in., 2008; Ostapiuk, Obushak, Matychuk, Naskrent i Gzella, 2012; Subtel'na i in., 2010).

Przed przystąpieniem do badań dyfraktometrycznych upewniono się, że otrzymane związki **1** i **2** wykazują takie same właściwości fizykochemiczne i spektroskopowe, jak GACXOZ i HEGLUC, opisane przez Vana i współpracownicy (Vána i in., 2009) oraz Behbehani i Ibrahim (Behbehani i Ibrahim, 2012).

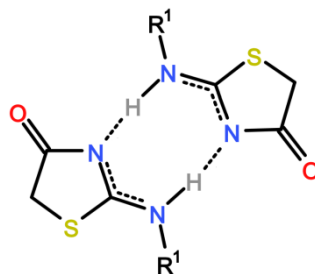


Rysunek 6.1.2 *Możliwe formy tautomeryczne związków 1 i 2*

Przeprowadzone badania rentgenograficzne wykazały, iż wcześniejsze wątpliwości dotyczące postaci tautomerycznej związków GACXOZ i HEGLUC były zasadne. Jednocześnie dowiedziono w sposób nie budzący wątpliwości, iż związki te nie występują w kryształach w formie tautomerycznej iminowej (forma A2), jak sądzono wcześniej, lecz aminowej (forma A1) (Rysunek 6.1.2). Wyniki analizy rentgenograficznej zostały opublikowane w czasopiśmie *Acta Crystallographica Section C* (Gzella, Kowiel, Suseł, Wojtyra i Lesyk, 2014).

W otrzymanych strukturach obydwu związków atom wodoru przynależny do układu amidynowego ($\text{N3}=\text{C2}-\text{N6}$) znaleziono przy atomie azotu N6. Obecność atomu wodoru w wymienionej pozycji w kryształach związku **2** potwierdzono za pomocą wiązań wodorowych $\text{N6}-\text{H6}\cdots\text{O18}^i$ (Tabela 6.1.2, Rysunek 6.1.6), w których rolę donora protonu pełni atom azotu N6, zaś rolę akceptora protonu atom tlenu O18 grupy karbonylowej. Tworzeniu się w kryształach wiązań wodorowych typu $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ sprzyja konformacja antyperiplanarna wiązań $\text{S1}-\text{C2}$ i $\text{N6}-\text{C7}$ [kąt torsyjny $\text{S1}-\text{C2}-\text{N6}-\text{C7}$: $-177.79(10)^\circ$]. Inaczej jest w przypadku struktury kryształu związku **1**, w której wiązania $\text{S1}-\text{C2}$ i $\text{N6}-\text{C7}$, ustawiające się względem siebie synperiplanarnie [kąt torsyjny $\text{S1}-\text{C2}-\text{N6}-\text{C7}$: $4.2(2)/-14.6(3)^\circ$], ułatwiają tworzenie się wiązań wodorowych $\text{N6}-\text{H6}\cdots\text{N3}^i$, łączących cząsteczki w dimery (Rysunek 6.1.4). Zaangażowanie obydwu atomów azotu N3 i N6 cząsteczki w tworzenie wiązań wodorowych wzmacnia efekt rezonansu w obszarze grupy amidynowej (Rysunek 6.1.3). Dlatego można oczekiwać znacznych zmian odległości międzyatomowych $\text{C2}-\text{N3}$

i C2–N6, prowadzących nawet do uzyskania porównywalnych długości tych wiązań. Gdyby oczekiwania te się spełniły, wiązania C–N stałyby się nieprzydatne w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej.



Rysunek 6.1.3 *Efekt rezonansu w obszarze grupy amidynowej.*

Przeprowadzona analiza długości wiązań C2–N3 i C2–N6 dla form tautomerycznych aminowej (A1) i iminowej (A2) pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu zdeponowanych w bazie CSD, Cambridge, wersja 5.35 (Allen, 2002), przewidywań powyższych nie potwierdziła. Badania wykazały, iż długości wiązań C2–N3 i C2–N6 posiadają zbliżone wartości jedynie w przypadku formy tautomerycznej A1 (*forma aminowa*) i to niezależnie od typu wiązań wodorowych obecnych w kryształach. Wartości średnie wiązań C–N otrzymane dla zdeponowanych w bazie CSD dwudziestu czterech struktur pochodnych 2-amino-1,3-tiazolidyn-4-onu występujących w formie tautomerycznej aminowej (A1) wynoszą odpowiednio 1.324(2) i 1.317(3) Å (kody identyfikacyjne: EKELEL, FIVPIJ, FOBQOY, IHUFAS, IMPTHA12, IMTAZO01, KUKZUM, PACPIU, PTHAZO10, SALYOT, SINQOW, SINQUC, TEBDAH, ULACAM, VELBEU, VEQFAA, WOSMAS, YUQCAP; $R < 7.5\%$) (Suplement, Tabela 13.1.1, str. 193). Znalezione w strukturach zdeponowanych w bazie CSD odległości międzyatomowe C2–N3 i C2–N6 odpowiadają wartości pośredniej pomiędzy normalną długością wiązania C–N pojedynczego 1.383(2) Å i podwójnego 1.273(2) Å. Dwie ostatnie wartości otrzymano w oparciu o 111 struktur pochodnych 2-imino-1,3-tiazolidyn-4-onu podstawionych w pozycji N3 ($R < 7.5\%$). Ich kody identyfikacyjne zamieszczono w suplementie (Tabela 13.1.2, str.194). W przeciwieństwie do struktur pochodnych 2-amino-1,3-tiazolidyn-4-onu (forma tautomeryczna aminowa) pochodne posiadające w kryształach formę tautomeryczną iminową (A2), zdeponowane w bazie CSD, posiadają długości wiązań C2–N3 i C2–N6 tylko w niewielkim stopniu różniące się od normalnych długości wiązań pojedynczego i podwójnego C–N. Ich średnie wartości, wyliczone na zbiorze jedenastu struktur zdeponowanych w bazie CSD (kody identyfikacyjne: EHITZO,

HEGMAJ, HEGMEN, HEGMIR, HEGMOX, RIPMOT, ROMXUN, ULACEQ, VAMPUW; $R < 7.5\%$), wynoszą odpowiednio 1.375(3) i 1.279(4) Å (Suplement, Tabela 13.1.3, str. 197). Z poczynionych obserwacji wynika niejednakowy efekt rezonansu w formach tautomerycznych aminowej i iminowej oraz, że można wykorzystać długości wiązań C–N dla rozróżnienia tych form tautomerycznych.

Przeprowadzone badania struktury kryształów związków **1** i **2** wykazały, że w obydwu przypadkach długości wiązań C2–N3 i C2–N6 (**1**: 1.3256(17) i 1.3385(19) Å; **2**: 1.3182(15) i 1.3282(15) Å) posiadają porównywalne wartości, co stanowi obserwację typową dla formy tautomerycznej aminowej (A1).

Analiza porównawcza struktur **1**/GACXOZ i **2**/HEGLUC pokazała, że cząsteczki w parach posiadają taką samą geometrię oraz, co szczególnie ważne, niemalże identyczne długości wiązań C2–N3 i C2–N6. Dla pierwszej pary odnotowano wartości 1.326/1.322 i 1.338/1.337 Å, zaś dla drugiej 1.318/1.308 i 1.328/1.333 Å. Stwierdzono, że struktury różnią się wyłącznie lokalizacją atomu wodoru w grupie amidynowej. Przyczyną błędnego przypisania atomu wodoru atomowi azotu N3 w strukturach GACXOZ i HEGLUC, jak można domniemywać, było określenie jego pozycji nie z mapy różnicowej Fouriera, lecz z geometrii oraz rezygnacja z jego udokładniania. Gdyby w procesie udokładniania uwzględniono przynajmniej czynnik temperaturowy $U_{izo}(H)$ atomu wodoru, z pewnością uniknięto by pomyłki.

Analiza rentgenograficzna wykazała, iż w kryształach związku **1** atomy S1, C5, C14, C15 i O16, należące do układu 2-hydroksyetylo-1,3-thiazolidyn-4-onu, wykazują nieuporządkowanie. Każdy z nich zajmuje w sieci kryształu dwa alternatywne położenia, oznaczone literami *a* i *b* (Rysunek 6.1.1). Stwierdzono, że rozmieszczenie nieuporządkowanych atomów jest związane z dwoma alternatywnymi formami enancjomerycznymi, przy czym cząsteczka z atomami S1, C5, C14, C15 i O16 w pozycji *a* posiada konfigurację *R*, w pozycji *b* konfigurację *S*. Współczynnik obsadzenia atomów S1, C5, C14, C15 i O16 w położeniu *a* wynosi około 0.883(2), w położeniu *b* 0.117(2).

W cząsteczce związku **1** pierścień thiazolidynonu z atomami S1 i C5 w położeniu *a* jest w przybliżeniu płaski (r.m.s. = 0.0214 Å), zaś w położeniu *b* pofałdowany (r.m.s. = 0.1127 Å) i posiada konformację półkrzesła (parametry Cremera i Pople'a (Cremer i Pople, 1975): $Q = 0.252(8)$ Å, $\varphi = 129.9(16)^\circ$).

Częściowo podwójny charakter wiązania C2–N6 w związkach **1** i **2** tłumaczy wyhamowanie rotacji układu 2-pirydynyloaminowego (**1**) oraz fenyloaminowego (**2**) względem układu tiazolidynonu. Znaleziony kąt dwuścienny pomiędzy dwoma układami cyklicznymi w cząsteczce związku **1** wynosi 11.59(11) / 27.4(4)°, w cząsteczce związku **2** 6.59(6)°. W przypadku związku **1** podane dwie wartości kąta dwuściennego są konsekwencją obserwowanego nieuporządkowania atomów S1 i C5 w kryształach.

W cząsteczce związku **1** wiązania w parach S1–C2 i N6–C7 oraz C2–N6 i C7–N8 wykazują konformację zbliżoną do synperiplanarnej (*sp*). Kąty torsyjne S1a/(S1b)–C2–N6–C7 i C2–N6–C7–N8 wynoszą odpowiednio 4.2(2)/–14.6(3)° i –10.6(2)°.

Orientację dwóch alternatywnych reszt hydroksyetylowych w związku **1** określają kąty torsyjne C5a–14a–C15a–O16a [55.8(2)°] i C5b–C14b–C15b–O16b [178.1(14)°], z których wynika, iż wiązania w parach C5a–C14a i C15a–O16a oraz C5b–C14b i C15b–O16b ustawiają się względem siebie odpowiednio synklinalnie (+*sc*) i antyperiplanarnie (*ap*).

W grupie etoksykarbonylowej związku **2** atomy C13, O14, O15 i C16 tworzą płaski układ (r.m.s. = 0.0015 Å), wychylający się od średniej płaszczyzny pierścienia fenyloвого o zaledwie 2.21(8)°. Pozostały atom C17 grupy etoksykarbonylowej wychyla się od płaskiego układu atomów C13, O14, O15 i C16 na odległość 0.201(3) Å. Atomy C13 i C17 ustawiają się względem siebie antyperiplanarnie (*ap*) [kąt torsyjny C13–O15–C16–C17: 172.18(12)°]. Grupa karbonylowa C13=O14 układu etoksykarbonylowego wykazuje względem wiązania S1–C2 układu heterocyklicznego konformację synperiplanarną [kąt torsyjny S1–C2–C13–O14: –1.83(18)°].

W kryształach związku **1** głównym czynnikiem determinującym tworzenie struktury supramolekularnej są wiązania wodorowe klasyczne typu N–H···N i O–H···O oraz nieklasyczne typu C–H···O. Wiązania wodorowe N6–H6···N3ⁱ i C12–H12···O13ⁱ (kody symetrii jak w tabeli 6.1.1) łączą cząsteczki w centrosymetryczne dimery. Obydwa generują centrosymetryczne motywy pierścieniowe $R_2^2(8)$ (J. Bernstein, Davis, Shimoni i Chang, 1995; Etter, 1990; Etter, MacDonald i Bernstein, 1990). Sąsiednie dimery łączą się za pomocą wiązań wodorowych O16a–H16A···O13ⁱⁱⁱ i O16b–H16b···O13ⁱⁱⁱ w taśmy narastające wzdłuż kierunku [110] (Tabela 6.1.1, Rysunek 6.1.4, Rysunek 6.1.5). Ostatnie

wymienione wiązania tworzą motyw pierścieniowy $R_2^2(14)$ (Rysunek 6.1.4). Sąsiednie taśmy cząsteczek łączą się nieklasycznymi wiązaniami wodorowymi C10–H10 \cdots O16ⁱⁱⁱ w warstwy cząsteczek równoległe do płaszczyzny (111), a te wiązaniami wodorowymi C14a–H14B \cdots O16a^{iv} w sieć trójwymiarową.

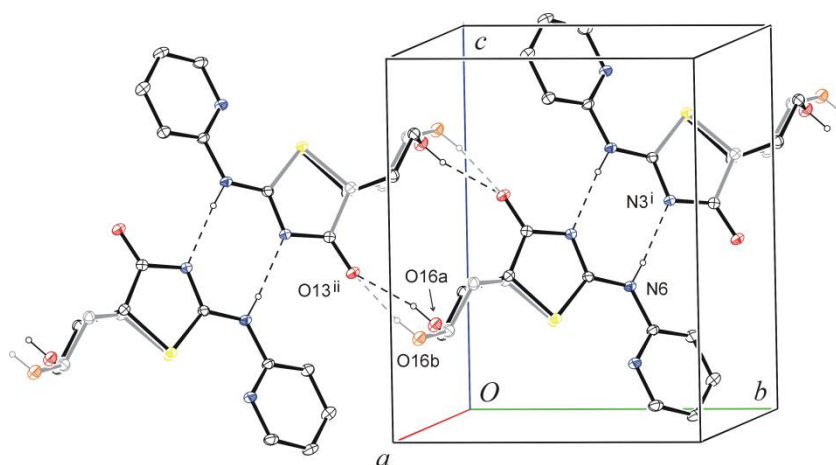
W kryształach związku **2** cząsteczki łączą się już wcześniej wspomnianymi wiązaniami wodorowymi N6–H6 \cdots O18ⁱ w łańcuchy, narastające wzdłuż kierunku [110].

Tabela 6.1.1 *Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 1 [kody symetrii: (i) $-x, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $-x+1, -y+1, -z$; (iv) $x-1, y, z$]*

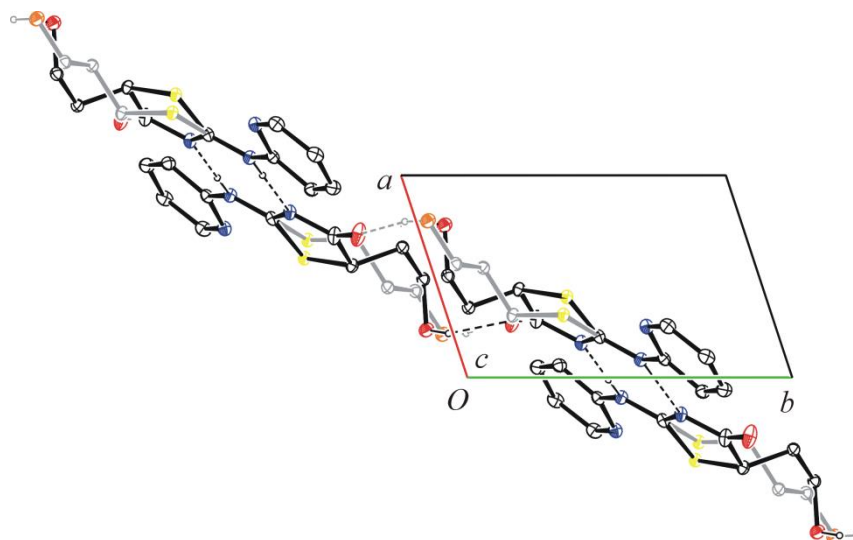
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H \cdots Akceptor (Å)	Donor \cdots Akceptor (Å)	Donor–H \cdots Akceptor (°)
N6–H6 \cdots N3 ⁱ	0.88(2)	2.10(2)	2.9733(17)	173(2)
O16a–H16A \cdots O13 ⁱⁱ	0.84	2.00	2.7940(19)	158
O16b–H16B \cdots O13 ⁱⁱ	0.84	1.86	2.692(12)	168
C10–H10 \cdots O16a ⁱⁱⁱ	0.95	2.52	3.442(2)	164
C12–H12 \cdots O13 ⁱ	0.95	2.31	3.199(2)	155
C14a–H14B \cdots O16a ^{iv}	0.99	2.54	3.448(2)	152

Tabela 6.1.2 *Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 2 [kod symetrii: (i) $x+1, y-1, z$]*

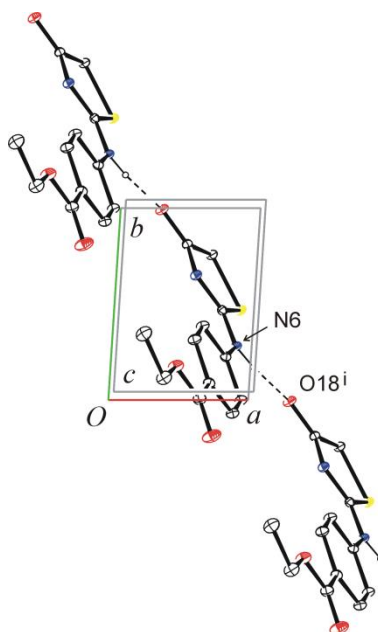
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H \cdots Akceptor (Å)	Donor \cdots Akceptor (Å)	Donor–H \cdots Akceptor (°)
N6–H6 \cdots O18 ⁱ	0.857(17)	1.954(17)	2.7882(14)	164.3(17)



Rysunek 6.1.4 *Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 1 (kody symetrii: Tabela 6.1.1). Rzut prostopadły do płaszczyzny bc. Szarym kolorem oznaczono atomy, których współczynnik obsadzenia wynosi 0.117(2).*



Rysunek 6.1.5 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku **1** (kod symetrii: Tabela 6.1.1). Obraz pojedynczej taśmy, złożonej z centrosymetrycznych dimerów, narastającej wzdłuż kierunku $[110]$. Rzut prostopadły do płaszczyzny ab Szarym kolorem oznaczono atomy, których współczynnik obsadzenia wynosi $0.117(2)$.



Rysunek 6.1.6 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **2** (kod symetrii: Tabela 6.1.2)

6.2. Badania struktury 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu i serii jego pochodnych z podstawnikami o charakterze elektrondonorowym oraz elektronoakceptorowym w pierścieniu fenylowym

6.2.1. Struktura 2-fenylamino-1,3-tiazolidyn-4-onu



Rysunek 6.2.1 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związku 3 z numeracją atomów

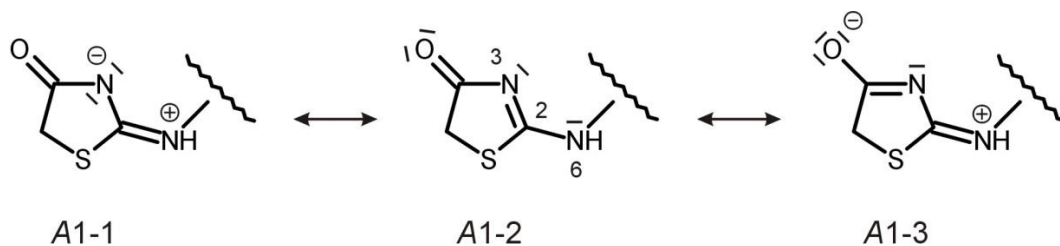
Związek 3 (2-fenylamino-1,3-tiazolidyn-4-on) krystalizuje w układzie trójskośnym i grupie przestrzennej $P\bar{1}$. Monokryształ do badań dyfraktometrycznych otrzymano z dimetyloformamidu (DMF).

Badania strukturalne związku 3, przeprowadzone metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich, wykazały, że występuje on w ciele stałym w formie tautomerycznej z atomem wodoru lokalizującym się w układzie amidynowym przy atomie azotu N6 (forma tautomeryczna aminowa, A1; Rysunek 4.1.1, str. 69). Jego obecność w pozycji N6 potwierdzono za pomocą obecnych w kryształce wiązań wodorowych $N6-H6 \cdots O13^i$, w których rolę donora protonu pełni atom azotu (N6), zaś akceptora protonu karbonylowy atom tlenu ($O13^i$) (Tabela 6.2.1, Rysunek 6.2.3).

W zgodzie z poczynionymi obserwacjami pozostają znalezione porównywalne odległości międzyatomowe C2–N3 i C2–N6 [1.3223(17) i 1.3332(17) Å], zaistniałe w wyniku silnego efektu mezomerycznego, obejmującego fragment cząsteczki ($O=C-N=C-NH(-Ph)$). Wymienione wiązania posiadają w kryształce wartości pośrednie pomiędzy długością wiązania pojedynczego [1.383(2) Å] i podwójnego [1.273(2) Å], co wskazuje na dominujący wpływ struktur mezomerycznych A1-1 i A1-2 (Rysunek 6.2.2) na obraz struktury rzeczywistej związku 3. Poczynione obserwacje są typowe dla formy tautomerycznej aminowej.

Odnotowane długości wiązań C4=O [1.2252(17) Å] i N3–C4 [1.3699(17) Å] we fragmencie karbonyloiminowym układu tiazolidynonu wykazują daleko idącą zgodność

z literaturowymi długościami wiązań C=O: 1.220(2) Å i (O=)C–N: 1.367(3) Å dla pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu (Suplement, Tabela 13.1.1, str. 193).



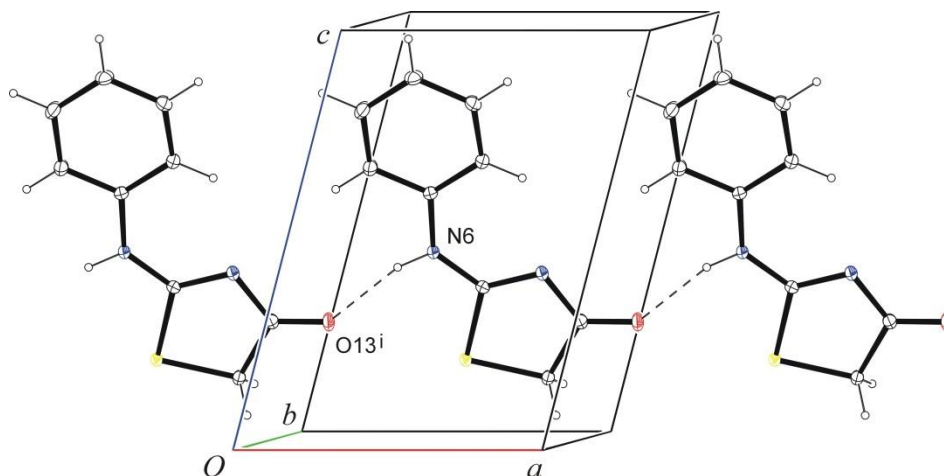
Rysunek 6.2.2. Graniczne struktury mezomeryczne związku 3

Cząsteczka związku 3 jest w przybliżeniu płaska (r.m.s. = 0.0289 Å). Kąt dwuścienny pomiędzy średnimi płaszczyznami pierścieni pięcio- i sześciocłonowego wynosi zaledwie 2.67(6)°. Jednocześnie wiązanie N6–C7 z fragmentu fenyloaminowego cząsteczki przyjmuje w kryształach w odniesieniu do wiązania S1–C2 z układu tiazolidynonu konformację antyperiplanarną (*ap*). Kąt torsyjny S1–C2–N6–C7 wynosi 178.28(11)°. Konformację tę stabilizuje częściowo podwójne wiązanie C2–N6 [1.3332(17) Å], wyhamowujące rotację układu fenyloaminowego.

Antyperiplanarne wzajemne ustawienie wiązań S1–C2 i N6–C7 sprzyja tworzeniu się w kryształach, wspomnianych wyżej wiązań wodorowych typu N–H···O, łączących cząsteczki w łańcuchy, narastające wzdłuż kierunku osi *b* (Tabela 6.2.1, Rysunek 6.2.3).

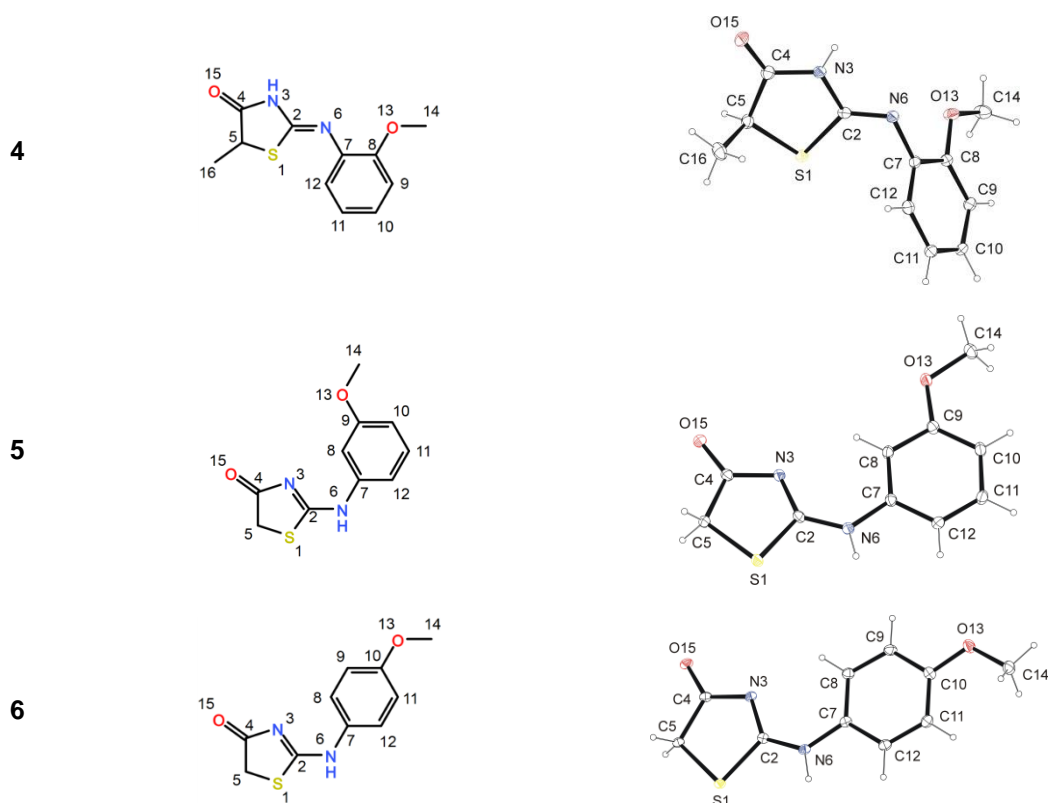
Tabela 6.2.1 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 3 [kod symetrii: (i) $x-1, y, z$]

Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
C8–H8···N3	0.93	2.37	2.9785(19)	122
N6–H6···O13 ⁱ	0.81(2)	1.98(2)	2.7678(16)	166.5(18)



Rysunek 6.2.3 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 3 (kod symetrii: Tabela 6.2.1)

6.2.2. Struktura pochodnych 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu z podstawnikiem metoksyowym w pierścieniu fenylowym



Rysunek 6.2.4 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związków **4–6** z numeracją atomów

Kryształy do badań dyfraktometrycznych otrzymano przez krystalizację z metanolu: związek **4** {(Z)-2-[(2-metoksyfenylo)imino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on)} i polimorf **5-I** {2-[(3-metoksyfenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on}, z izopropanolu: polimorf **5-II**, z dimetyloformamidu (DMF): polimorf **5-III** i związek **6** {2-[(4-metoksyfenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on}. Konieczność badania struktury kryształów związku **5**, otrzymanych z trzech różnych rozpuszczalników, wynika z faktu stwierdzenia w przypadku tego związku występowania zjawiska polimorfizmu.

Przeprowadzone badania rentgenograficzne struktury kryształów związków **4–6** z układem fenylowym podstawionym grupą metoksyową w pozycji *orto*, *meta* oraz *para* wykazały, iż związek **4** posiada w kryształach formę tautomeryczną iminową (A2), pozostałe związki **5** i **6** formę tautomeryczną aminową (A1) (Rysunek 6.2.4). W cząsteczce związku **4** atom wodoru znaleziono przy atomie azotu N3, zaś w cząsteczkach związków **5** i **6** przy atomie azotu N6 (Rysunek 6.2.4). W strukturze kryształu dwóch ostatnich wymienionych związków na protonodonorowy charakter atomu N6 wskazują również wiązania wodorowe

N6–H6···O15ⁱ (Tabela 6.2.3, Tabela 6.2.4, Tabela 6.2.5, Tabela 6.2.6, Rysunek 6.2.8, Rysunek 6.2.9, Rysunek 6.2.13), w których atom azotu N6 pełni rolę donora, zaś karbonylowy atom tlenu O15ⁱ akceptora protonu. Tworzeniu się wiązań wodorowych typu N–H···O w kryształach związków **5** i **6** sprzyja konformacja antyperiplanarna (*ap*) wiązań S1–C2 i N6–C7 w cząsteczce [kąt torsyjny S1–C2–N6–C7, polimorf **5-I**: –179.17(17) i 178.65(16)° (cząsteczki A i B; metanol), polimorf **5-II**: 179.00(10)° (izopropanol), polimorf **5-III**: –174.86(12)° (DMF); zw. **6**: 179.29(17)°]. Konformacja ta jest trwała z uwagi na wyhamowanie rotacji wokół wiązania C2–N6 wskutek znacznego skrócenia tego wiązania wywołanego efektem mezomerii (Rozdział 6.1, 6.2.1). Znalezione wartości długości wiązań C2–N6 w symetrycznie niezależnych cząsteczkach A i B polimorfów **5-I** (metanol) [1.332(3) i 1.331(3) Å], **5-II** (izopropanol) [1.3290(15) Å], **5-III** (DMF) [1.333(2) Å] oraz związku **6** [1.316(3) Å] są znacznie skrócone w porównaniu z normalną długością pojedynczego wiązania Csp²–N [1.383(2) Å] (Suplement, Tabela 13.1.2, str. 194). Różnica zawiera się w przedziale 0.049–0.066 Å. Ponieważ zjawisko mezomerii obejmuje swym zasięgiem cały układ amidynowy, skróceniu pojedynczego wiązania C2–N6 towarzyszy wydłużenie wiązania podwójnego C2–N3. Znaleziona długość tego ostatniego wiązania wynosi dla polimorfu **5-I**: 1.324(3) / 1.314(2) Å (cząsteczki A / B), polimorfu **5-II**: 1.3260(14) Å, polimorfu **5-III**: 1.316(2) Å, związku **6**: 1.326(3) Å. W porównaniu z normalną długością podwójnego wiązania C=N [1.273(2) Å] wiązanie C2–N3 w cząsteczkach obydwu wymienionych związków jest znacznie wydłużone. Różnica długości zawiera się w przedziale 0.040 – 0.052 Å. Warto zauważyć, że wiązania C2–N3 i C2–N6 w cząsteczkach związków **5** i **6** posiadają, podobnie jak cząsteczka związku **3** (Rozdział 6.2.1) porównywalne długości, co stanowi typową cechę formy tautomerycznej aminowej (A1) pochodnych 2-amino-1,3-tiazolidyn-4-onu.

W odróżnieniu od związków **5** i **6** w cząsteczce związku **4** z podstawnikiem metoksyowym w pozycji *orto* pierścienia fenyloвого atom wodoru układu amidynowego lokalizuje się przy atomie azotu N3. Poczyniona obserwacja wskazuje na występowanie w kryształach związku **4**, jak wspomniano już wcześniej, formy tautomerycznej iminowej. Wskazują na nią dodatkowo znalezione odległości międzyatomowe C2–N3 i C2–N6 [1.3711(18) i 1.2786(18) Å] w cząsteczce, pierwsza zbliżona do normalnej długości pojedynczego wiązania Csp²–N [1.383(2) Å], druga odpowiadająca normalnej długości podwójnego wiązania C=N [1.273(2) Å] (Suplement, Tabela 13.1.2). Warto zauważyć, że

obydwie długości wiązań C–N znalezione w cząsteczce związku **4** odpowiadają wartościom analogicznych wiązań u innych pochodnych 2-feniloimino-1,3-tiazolidyn-4-onu (EHITZO, HEGMAJ, HEGMEN, HEGMIR, HEGMOX, RIPMOT, ROMXUN, ULACEQ, VAMPUW, $R < 7.5\%$; CSD (Allen, 2002). Pomocne w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej u struktur związków **5** i **6** międzycząsteczkowe wiązania wodorowe, w przypadku związku **4** raczej utrudniają dokonanie rozstrzygnięcia tego problemu strukturalnego. W kryształach w tworzenie wiązań wodorowych typu N–H \cdots N zaangażowane są bowiem obydwa atomy azotu N3 i N6 układu amidynowego (Tabela 6.2.2, Rysunek 6.2.7). Każdy z nich jest dobrym kandydatem do pełnienia funkcji zarówno donora, jak i akceptora protonu.

Stwierdzenie obecności atomu wodoru w pozycji N3 związku **4** oznacza różny wpływ tego samego podstawnika (OCH₃) na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej w zależności od jego położenia (pozycja *orto*, *meta*, *para*) w pierścieniu fenylowym.

Ponieważ związek **4** nie jest izomeryczny w stosunku do dwóch pozostałych związków **5** i **6**, lecz różni się od nich dodatkową obecnością w cząsteczce grupy metylowej w pozycji C5 pierścienia heterocyklicznego, nie można wykluczyć wpływu tej grupy na stabilizację formy tautomerycznej iminowej (A2). W celu rozstrzygnięcia zaistniałego problemu przeprowadzono badania rentgenograficzne struktury 2-(3-metoksyfenilo)amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu (**7**) (Rozdział 6.2.3), związku izomerycznego ze związkiem **4**.

Przeprowadzona analiza strukturalna związku **7** pokazała, że posiada on w kryształach formę tautomeryczną aminową (A1), jak jego analog **5**, co wydaje się wykluczać znaczący wpływ grupy metylowej w pozycji C5 na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej.

W cząsteczkach badanych związków **5** i **6** układy pierścieniowe pięcio- i sześciocłonowe ustawiają się względem siebie w przybliżeniu współpłaszczyznowo. Kąt dwuścienny wynosi dla polimorfów **5-I**: 6.02(13) i 12.65(5)° (cząsteczki. A i B), **5-II**: 13.64(7)°, **5-III**: 4.25(8)°, dla związku **6**: 4.89(11)°. W cząsteczce związku **4** natomiast wymienione układy cykliczne tworzą kąt dwuścienny znacznie większy, wynoszący aż 64.22(5)°. Przyczynę tak dużego kąta dwuściennego w tym ostatnim przypadku można łączyć z obecnością grupy metoksyowej w pozycji *orto* pierścienia fenylowego. Podobnych obserwacji dokonano bowiem również w strukturach innych związków

z podstawnikiem w tej pozycji pierścienia fenyloвого. Za przykład niech posłużą struktury 2-(2,4-dimetoksyfenylo)amino-1,3-tiazolidynonu (**8**) i 2-(2-fluorometylofenylo)imino-1,3-tiazolidyn-4-onu (**9**) oraz dodatkowo trzy struktury, oznaczone kodami identyfikacyjnymi HEGMAJ, HEGMOX i PACPIU, zdeponowane w bazie CSD.

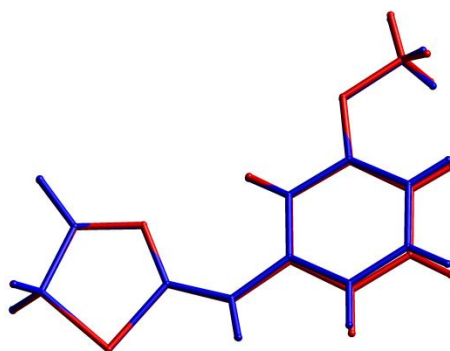
Cząsteczka związku **4** posiada konfigurację Z. Kąt torsyjny S1–C2–N6–C7 wynosi – 6.1(2)°.

Obecne w cząsteczkach związków **4–6** grupy metoksyłowe w pozycjach *orto*, *meta* i *para* wychylają się od płaszczyzny pierścienia fenyloвого tylko w niewielkim stopniu. Kąty pomiędzy wiązaniem O–C(H₃) i średnią płaszczyzną układu fenyloвого zawierają się w przedziale wartości 0.85(9) – 5.09(14)° (Spek, 2009).

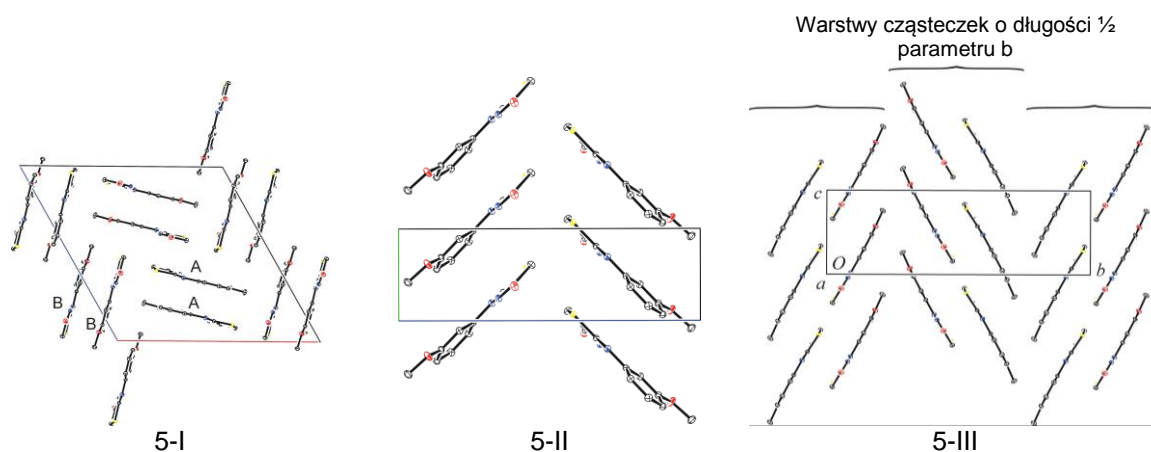
W oparciu o rentgenografię strukturalną monokryształu stwierdzono, że krystalizacja związku **5** z trzech różnych rozpuszczalników, to jest metanolu, izopropanolu i dimetyloformamidu (DMF), pozwala otrzymać trzy jego różne odmiany polimorficzne. Z przeprowadzonych badań wynika, że związek krystalizuje w każdym przypadku w układzie jednoskośnym, jednocześnie kryształy otrzymane z metanolu i DMF należą do centrosymetrycznej grupy przestrzennej *P2₁/c* (polimorfy **5-I** i **5-III**), zaś kryształy otrzymane z izopropanolu do niecentrosymetrycznej grupy *P2₁* (polimorf **5-II**).

Cząsteczki związku **5** we wszystkich trzech odmianach polimorficznych są w przybliżeniu płaskie i posiadają konformację antyperiplanarną. W kryształach polimorfu **5-I** symetrycznie niezależne cząsteczki A i B są praktycznie identyczne, a stopień wzajemnego ich nakładania wynosi $I_a=99.9\%$ (Rysunek 6.2.5). Kryształy polimorfów **5-I** i **5-III**, należące do tej samej grupy przestrzennej *P2₁/c*, posiadają komórki elementarne różniące się zarówno kształtem, jak i wielkością (Rysunek 6.2.6). Asymetryczna część komórki elementarnej kryształu polimorfu **5-I** zawiera dwie symetrycznie niezależne cząsteczki, zaś asymetryczna część komórki elementarnej kryształu polimorfu **5-III** tylko jedną. To powoduje, że komórka elementarna kryształu otrzymanego z metanolu (polimorf **5-I**) jest dwukrotnie większa od komórki kryształu otrzymanego z DMF (polimorf **5-III**). Cząsteczki w kryształach polimorfu **5-III** układają się względem siebie naprzemiennie, w kryształach polimorfu **5-I** parami (AA/BB) naprzemiennie. W kryształach polimorfu **5-III** cząsteczki ustawiają się względem siebie pod kątem 58.78°, zaś w kryształach polimorfu **5-I** niezależne cząsteczki A i B ustawiają się pod kątem 87.47°. W wszystkich trzech

strukturach polimorficznych sposób układania się cząsteczek przypomina motyw choinkowy.



Rysunek 6.2.5 (a) Nałożenie symetrycznie niezależnych cząsteczek związku **5-I** A (kolor czerwony) i B (kolor niebieski) przy całkowitym dopasowaniu pięcioczłonowych pierścieni heterocyklicznych



Rysunek 6.2.6 Motywy upakowania cząsteczek w kryształach związku **5-I**, **5-II**, **5-III**

Kryształ polimorfu **5-II** otrzymany z izopropanolu, w odróżnieniu od kryształów polimorfów **5-I** i **5-III**, nie posiada centrum symetrii. Dlatego też komórka elementarna zawiera tylko dwie cząsteczki. Warto odnotować, że również w tym przypadku cząsteczki w kryształach układają się na podobieństwo motywu choinkowego. Względem siebie ustawiają się pod kątem około 84.04° .

Pomimo stwierdzonej wielopostaciowości związku **5**, w badanych kryształach obserwuje się wspólną podstawę regulującą kształtowanie się struktury supramolekularnej, którą stanowią klasyczne wiązania wodorowe typu $N6-H6 \cdots O15^i$ (kryształy polimorfów **5-II** i **5-III**; Tabela 6.2.4, Tabela 6.2.5, Rysunek 6.2.11, Rysunek 6.2.12), $N6A-H6A \cdots O15A^i$ i $N6B-H6B \cdots O15B^{ii}$ (kryształ polimorfu **5-I**; Tabela 6.2.3, Rysunek 6.2.8). Z ich udziałem cząsteczki łączą się w łańcuchy, które w kryształach polimorfów **5-II** i **5-III** narastają wzdłuż kierunku x , w kryształach polimorfu **5-I** wzdłuż kierunku y .

W kryształach tego ostatniego polimorfu sąsiednie łańcuchy zbudowane z symetrycznie niezależnych cząsteczek A i B, ustawiają się względem siebie antyrównolegle. W kryształach polimorfu **5-I** obok klasycznych wiązań wodorowych typu N–H···O występują także słabsze wiązania wodorowe typu C–H···O, jak C11A–H11A···O13Aⁱ, C11B–H11B···O13Bⁱⁱ i C5A–H5A···O15Bⁱⁱ (Tabela 6.2.3, Rysunek 6.2.9a), oddziaływania C14B–H14D···π(Ph_Bⁱⁱⁱ) (Rysunek 6.2.9b) oraz oddziaływania typu π-elektronowego pomiędzy pierścieniem heterocyklicznym i fenyłowym [(Thi_A) π···π(Ph_A^{iv}) = 3.36 Å, (Thi_B) π···π(Ph_B^v) = 3.39 Å]² (Rysunek 6.2.10) dwóch sąsiednich antyrównoległych łańcuchów cząsteczek, połączonych wiązaniami wodorowymi typu N–H···O. Niezależne cząsteczki A i B połączone wymienionymi wyżej wiązaniami wodorowymi i oddziaływaniami typu π-elektronowego tworzą w kryształach polimorfu **5-I** warstwy równoległe do płaszczyzny *ab* o grubości równej ½ długości parametru *c*. W kryształach polimorfów **5-II** i **5-III** również występują wiązania wodorowe typu C–H···O. Przedstawione na rysunku 6.2.11 wiązania wodorowe C5–H5A···O15ⁱⁱ w kryształach polimorfu **5-II** łączą cząsteczki związane osią śrubową 2₁ w helikalne łańcuchy narastające wzdłuż osi krystalograficznej *b*. Cząsteczki połączone dwoma rodzajami wiązań, typu N–H···O i C–H···O, tworzą warstwy równoległe do płaszczyzny *ab* o grubości odpowiadającej długości parametru *c*. W przypadku kryształu polimorfu **5-III** wiązania wodorowe C11–H11···O13ⁱ towarzyszą wiązaniom wodorowym N6–H6···O15ⁱ, łączącym cząsteczki w łańcuchy (Tabela 6.2.5, Rysunek 6.2.12).

Tabela 6.2.2 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **4** [kody symetrii : (i) $-x+2, -y+1, -z$; (ii) $x, y-1, z$]

Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
N3–H3···N6 ⁱ	0.86(2)	2.03(2)	2.8842(17)	172(2)
C9–H9···O15 ⁱⁱ	0.95	2.51	3.4535(18)	175

² Thi – układ tiazolidynonu, Ph – układ fenyłowy, A i B symetrycznie niezależne cząsteczki

Tabela 6.2.3 Wiązania wodorowe w związku 5-I [kody symetrii: (i) $x, y-1, z$; (ii) $x, y+1, z$]

Wiązania wodorowe	Donor-H (Å)	H...Akceptor (Å)	Donor...Akceptor (Å)	Donor-H...Akceptor (°)
C8A—H8A...N3A	0.93	2.36	2.964(3)	123
C8B—H8B...N3B	0.93	2.35	2.953(3)	122
N6A—H6A...O15A ⁱ	0.82(2)	1.96(2)	2.779(2)	172(2)
N6B—H6B...O15B ⁱⁱ	0.88(3)	1.89(3)	2.762(2)	173(3)
C11A—H11A...O13A ⁱ	0.93	2.43	3.351(3)	172
C11B—H11B...O13B ⁱⁱ	0.93	2.50	3.393(2)	160
C5A—H5AA...O15B ⁱⁱ	0.97	2.50	3.302(3)	140

Tabela 6.2.4 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 5-II [kody symetrii: (i) $x+1, y, z$ (ii) $-x, y+1/2, -z+1$]

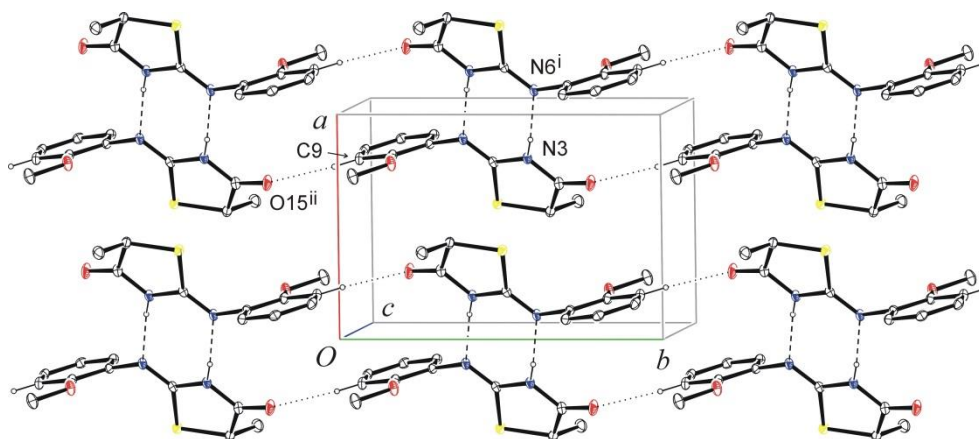
Wiązania wodorowe	Donor-H (Å)	H...Akceptor (Å)	Donor...Akceptor (Å)	Donor-H...Akceptor (°)
C8—H8...N3	0.93	2.37	2.957(2)	121
N6—H6...O15 ⁱ	0.79 (2)	1.98(2)	2.7622(18)	174(2)
C5—H5A...O15 ⁱⁱ	0.97	2.58	3.318(2)	133

Tabela 6.2.5 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 5-III [kod symetrii: (i) $x-1, y, z$]

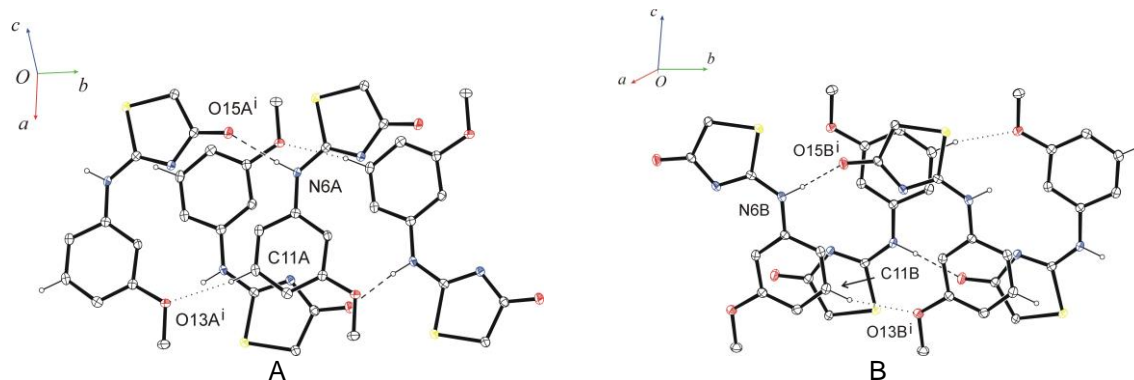
Wiązania wodorowe	Donor-H (Å)	H...Akceptor (Å)	Donor...Akceptor (Å)	Donor-H...Akceptor (°)
C8—H8...N3	0.95	2.33	2.9529(19)	123
N6—H6...O15 ⁱ	0.85(3)	1.99(3)	2.8278(18)	168(2)
C11—H11...O13 ⁱ	0.95	2.36	3.300 (2)	169

Tabela 6.2.6 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 6 [kody symetrii: (i) $x-1, y+1, z$; (ii) $x-1, y, z$]

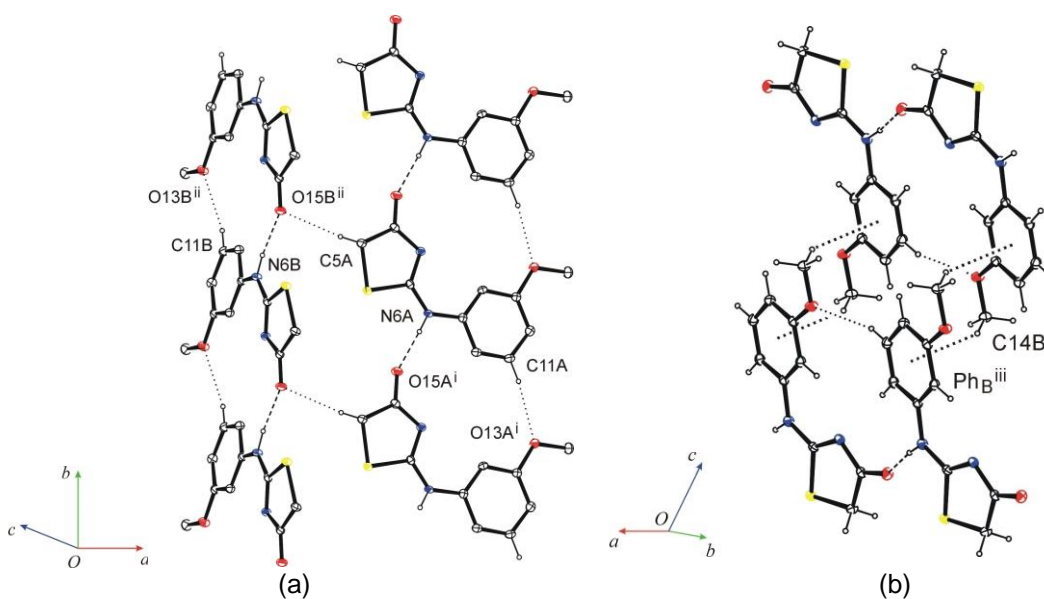
Wiązania wodorowe	Donor-H (Å)	H...Akceptor (Å)	Donor...Akceptor (Å)	Donor-H...Akceptor (°)
C8—H8...N3	0.93	2.38	2.976 (3)	122
N6—H6...O15 ⁱ	0.89 (3)	1.90 (3)	2.760 (2)	163 (3)
C5—H5B...O15 ⁱⁱ	0.97	2.59	3.203 (2)	121



Rysunek 6.2.7 Międzyzwiązkowe wiązania wodorowe w kryształach związku 4 (kody symetrii: Tabela 6.2.2)



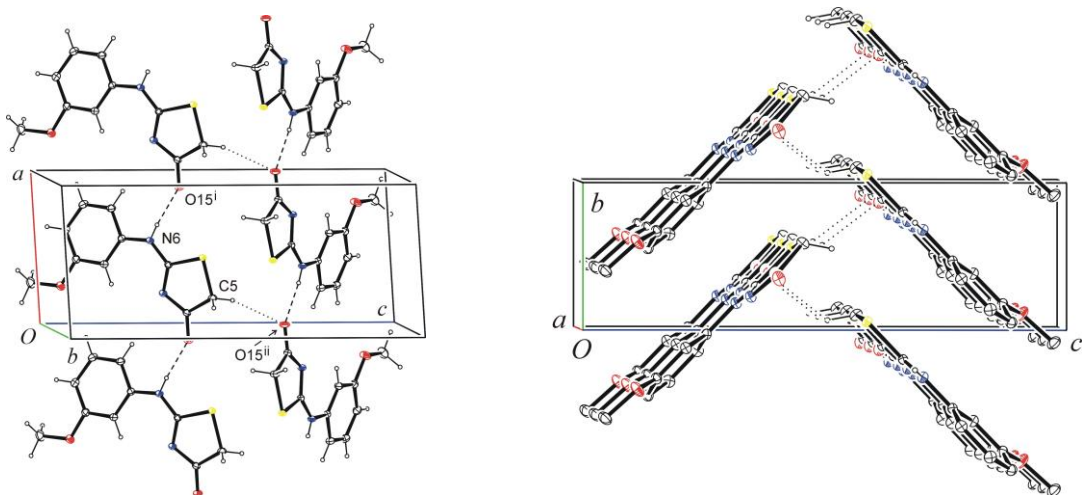
Rysunek 6.2.8 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku **5-I** (kod symetrii: Tabela 6.2.2) (cząsteczki A i B)



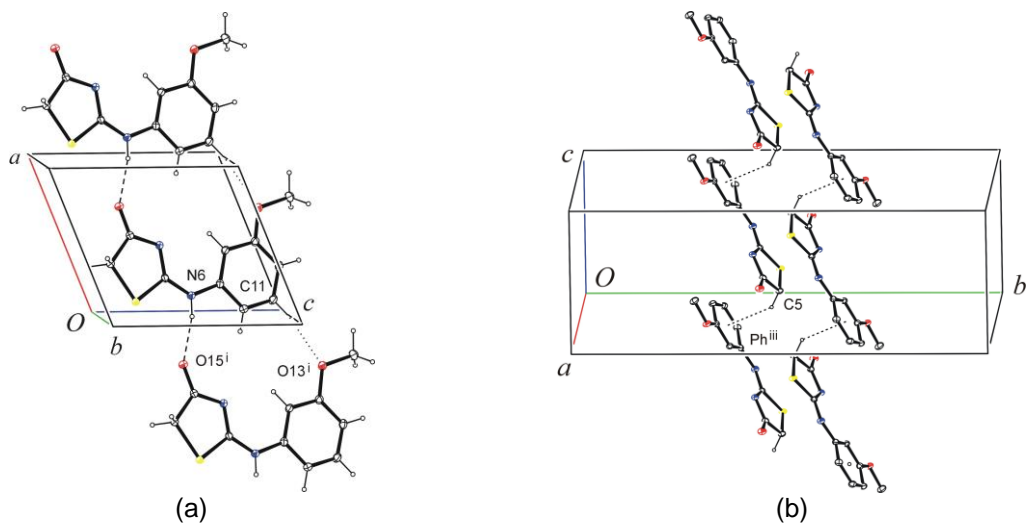
Rysunek 6.2.9 (a) Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku **5-I** (kody symetrii: Tabela 6.2.3), (b) oddziaływanie $C14B-H14D \cdots \pi(Ph_B^{iii})$ w kryształach związku **5-I**



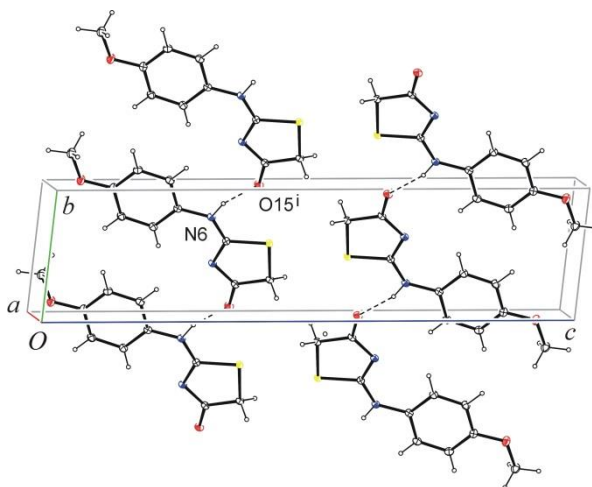
Rysunek 6.2.10 Oddziaływanie typu π -elektronowego pomiędzy pierścieniami heterocyklicznym i fenylnym w kryształach związku **5-I** (cząsteczki A i B)



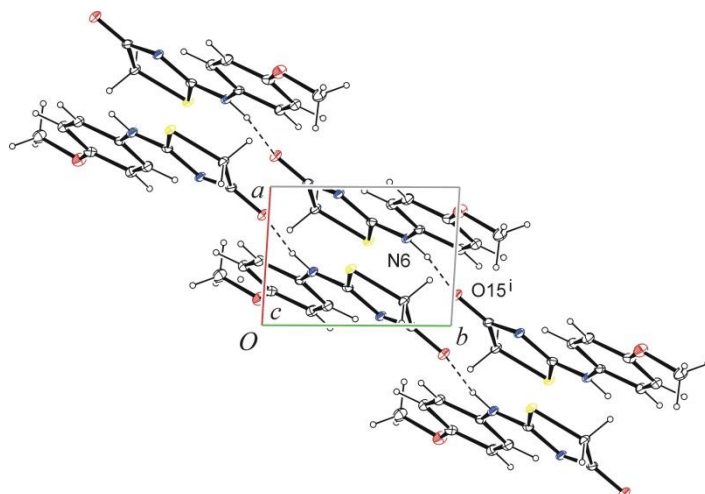
Rysunek 6.2.11 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku **5-II** (kody symetrii: Tabela 6.2.4)



Rysunek 6.2.12 (a) Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe, (b) oddziaływania C5-H5... π (Phⁱⁱⁱ) w kryształach związku **5-III** (kody symetrii: Tabela 6.2.5)

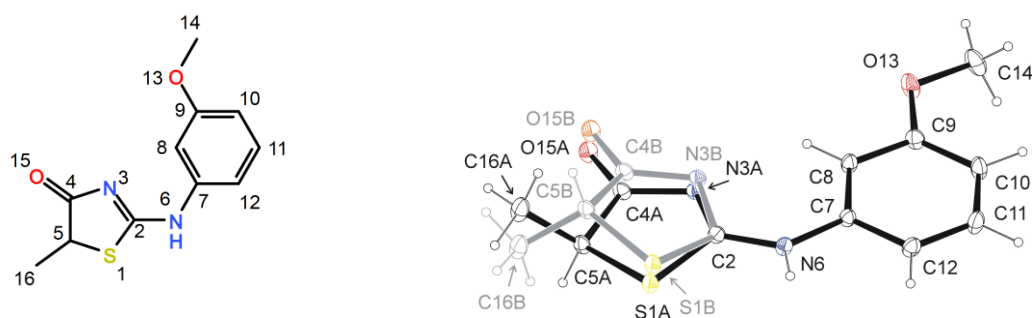


Rysunek 6.2.13 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **6** (kod symetrii: Tabela 6.2.6)



Rysunek 6.2.14 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **6** (kod symetrii: Tabela 6.2.6)

6.2.3. 2-[(3-Metoksyfenylo)amino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on (związek **7**)



Rysunek 6.2.15 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związku **7** z numeracją atomów. Szarym kolorem oznaczono atomy, których współczynnik obsadzenia wynosi 0.142(2).

Analiza zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej, przeprowadzona w poprzednim rozdziale dla 2-metoksyfenyloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onów, w których podstawnik zajmuje pozycję *orto* (**4**), *meta* (**5**) oraz *para* (**6**) w pierścieniu fenylowym pokazała, iż związki **5** i **6** występują w kryształach w formie tautomerycznej aminowej (A1), zaś związek **4** w formie iminowej (A2). Ponieważ ten ostatni różni się od pozostałych dodatkową obecnością grupy metylowej w pozycji C5 układu 4-tiazolidynonu, nie można było wykluczyć dodatkowego wpływu tego podstawnika na stabilizację postaci tautomerycznej różnej od obserwowanej dla związków **5** i **6**. Z tej przyczyny uznano za celowe przeprowadzenie analizy rentgenograficznej związku izomerycznego ze związkiem **4**. Do badań strukturalnych wybrano 2-(3-metoksyfenylo)amino(imino)-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on, (**7**), pokrewny związkowi **5** z uwagi na obecność grupy metoksylowej w

pierścieniu fenylowym w pozycji *meta*. Kryształ do badań dyfraktometrycznych otrzymano z dimetyloformamidu (DMF).

Analiza rentgenograficzna wykazała, iż związek **7** krystalizuje w układzie jednoskośnym i centrosymetrycznej grupie przestrzennej $P2_1/c$, podobnie jak kryształy polimorfów **I** i **III** związku **5** (Rozdział 6.2.2). Biorąc tę obserwację pod uwagę, można było oczekiwać, iż kryształ związku **7** będzie wykazywał podobieństwo strukturalne do chociażby jednego z dwóch wymienionych wyżej polimorfów związku **5**. Wbrew tym oczekiwaniom stwierdzono różne sposoby upakowania cząsteczek i różny kształt komórek elementarnych w porównywanych kryształach (Rysunek 6.2.15), a w przypadku pary związek **7** i polimorf **5-I** dodatkowo różną wielkość komórek elementarnych z uwagi na obecność dwóch symetrycznie niezależnych cząsteczek w części asymetrycznej komórki elementarnej kryształu związku **5**.

Analiza rentgenograficzna wykazała, że związek **7** posiada w kryształach formę tautomeryczną aminową (A1). Atom wodoru układu amidynowego ($N3=C2-N6$) zlokalizowano przy atomie azotu N6. Na taką lokalizację atomu wodoru wskazują również wiązania wodorowe $N6-H6 \cdots O15^i$ (Tabela 6.2.7, Rysunek 6.2.16), w których atom azotu (N6) pełni rolę donora, zaś karbonylowy atom tlenu ($O15^i$) rolę akceptora protonu. Tworzeniu wiązań wodorowych typu $N-H \cdots O$ w kryształach sprzyja, podobnie jak w związkach **3**, **5** i **6**, konformacja antyperiplanarna (*ap*) wiązań $S1-C2$ i $N6-C7$ [kąt torsyjny $S1-C2-N6-C7$: $179.29(17)^\circ$]. Również odnotowane porównywalne długości wiązań $C2-N3$: $1.324(3) \text{ \AA}$ i $C2-N6$: $1.3241(14) \text{ \AA}$ w strukturze związku **7** pozostają w zgodzie z postacią tautomeryczną aminową (A1) (Rozdział 6.1, 6.2.1, 6.2.2).

Ponieważ związek **7** z grupą metylową w pozycji C5 układu 4-tiazolidynonu posiada w kryształach postać tautomeryczną aminową (A1), jak pokrewny związek **5** bez grupy metylowej w tej pozycji, można uznać, że obecność podstawnika metylowego w pozycji C5 układu 4-tiazolidynonu raczej nie wywiera wpływu na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej w grupie pochodnych 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu.

Z przeprowadzonej analizy rentgenograficznej wynika, iż niektóre atomy związku **7** wykazują w kryształach nieuporządkowanie. Dotyczy to fragmentu cząsteczki, na który składają się atomy S1, N3, C4, C5, O15, C16. Każdy z wymienionych atomów zajmuje w kryształach dwa alternatywne położenia, oznaczone symbolami *a* i *b*, co pozwala uzyskać dwie alternatywne formy chiralne cząsteczki (por. struktura związku **1**, Rozdział 6.1).

Cząsteczka z atomami S1, N3, C4, C5, O15, C16 w położeniu **a** przyjmuje konfigurację absolutną *R*, w położeniu **b** konfigurację absolutną *S*. Współczynnik obsadzenia atomów S1, N3, C4, C5, O15, C16 w położeniu **a** wynosi 85.8(2)%, zaś w położeniu **b** 14.2(2)%. Warto zauważyć, że nieuporządkowanie atomów często skutkuje zmniejszoną precyzją wyznaczenia ich położenia na mapie Fouriera, która objawia się między innymi w postaci podwyższonych wartości odchyłeń standardowych parametrów geometrycznych, jak długości wiązań, wartości kątów walencyjnych i torsyjnych, we fragmencie cząsteczki objętym nieuporządkowaniem.

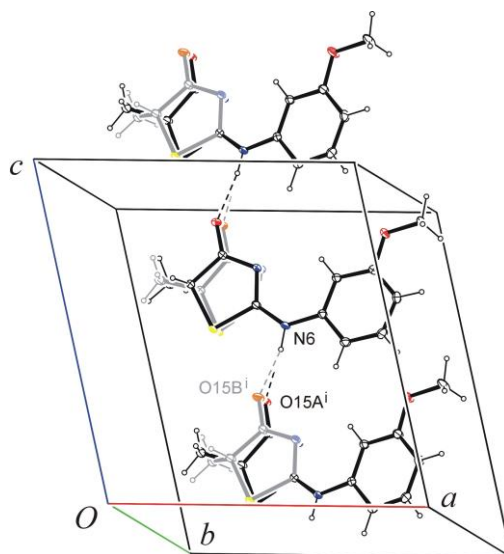
W kryształach związku **7** pierścien heterocykliczny z atomami S1, N3, C4, C5 w położeniu **a** jest w przybliżeniu płaski (r.m.s. = 0.0270 Å), w położeniu **b** w niewielkim stopniu pofalowany (r.m.s. = 0.0662 Å) i posiada konformację koperty [parametry Cremer'a i Pople'a (Cremer i Pople, 1975): $Q = 0.147(15)$ Å, $\varphi = 149(6)^\circ$].

Średnie płaszczyzny pierścienia fenylogowego i heterocyklicznego z atomami S1, N3, C4, C5 w położeniu **a** tworzą kąt dwuścienny $8.29(4)^\circ$, zaś z tymi samymi atomami w położeniu **b** kąt dwuścienny $12.26(17)^\circ$.

W kryształach związku **7** cząsteczki łączą się wiązaniami wodorowymi N6–H6 \cdots O15ⁱ w łańcuchy narastające wzdłuż kierunku *z*. (Tabela 6.2.7, Rysunek 6.2.16).

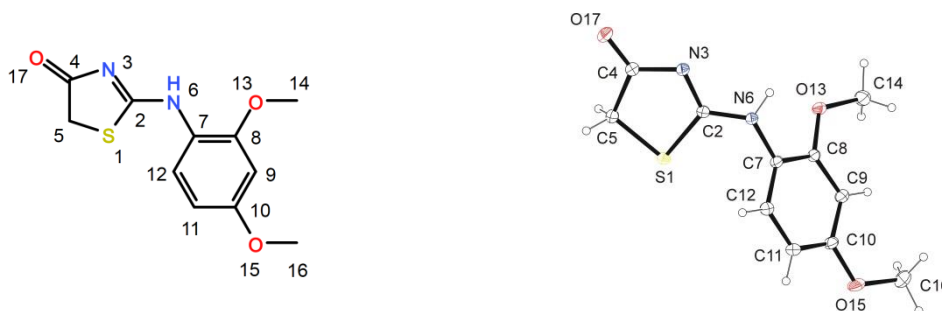
Tabela 6.2.7 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **7** [kod symetrii: (i) *x*, $-y+3/2$, $z+1/2$]

Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H \cdots Akceptor (Å)	Donor \cdots Akceptor (Å)	Donor–H \cdots Akceptor (°)
C8—H8 \cdots N3A	0.93	2.34	2.944 (4)	122
N6—H6 \cdots O15A ⁱ	0.86	1.93	2.781 (2)	172



Rysunek 6.2.16 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **7** (kod symetrii Tabela 6.2.7)

6.2.4. 2-(2,4-Dimetoksyfenylo)amino-1,3-tiazolidyn-4-on (związek **8**)



Rysunek 6.2.17 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związku **8** z numeracją atomów

Przeprowadzone badania rentgenograficzne struktury związku **8** (2-[(2,4-dimetoksyfenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on) z podstawnikami metoksyłowymi w pozycji *orto* i *para* pierścienia fenyłowego wykazały, iż związek w kryształach posiada formę tautomeryczną aminową (A1) (Rysunek 6.2.17), jak związek **6** z grupą metoksyłową w pozycji *para* pierścienia fenyłowego (Rysunek 6.2.4) jednocześnie różną od formy tautomerycznej związku **4** z grupą metoksyłową w pozycji *orto* (Rysunek 6.2.4). Na postać tautomeryczną aminową związku **8** wskazują obecność atomu wodoru grupy amidynowej (N3=C2–N6) przy atomie azotu N6 oraz porównywalne długości wiązań C2–N3 i C2–N6 [odpowiednio 1.3265(11) i 1.3247(11) Å] (por. Rozdział 6.1, 6.2.1–6.2.3).

W przypadku pochodnych 2-fenyloamino-1,3-tiazolidyn-4-onu obecny pierścień fenyłowy przyjmuje dwie różne orientacje, synperiplanarną oraz antyperiplanarną. Obydwie te orientacje stabilizuje częściowo podwójne wiązanie C2–N6, wyhamowujące

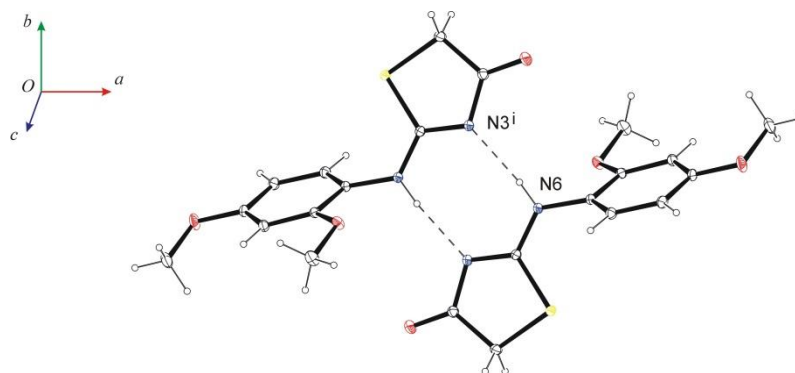
rotację układu anilinowego wokół tego wiązania. W kryształach związku **8** znaleziony kąt torsyjny S1–C2–N6–C7, 2.43(12)°, wskazuje na konformację synperiplanarną wiązań S1–C2 i N6–C7, która sprzyja tworzeniu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych typu N–H···N, nieprzydatnych w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej (**1**: Rozdział 6.1, **4**: Rozdział 6.2.2).

W kryształach średnie płaszczyzny układu heterocyklicznego (*Thi*) i fenyłowego (*Ph*) ustawiają się względem siebie pod kątem 59.05(4)°. Warto odnotować, iż wartość znalezionej kąta dwuściennego jest zbliżona do tej dla związku **4** [64.22(5)°, Rozdział 6.2.2]. Struktura przestrzenna cząsteczki związku **8** wydaje się potwierdzać wcześniej sformułowane przypuszczenie, iż obecność podstawnika metoksyowego w pozycji *ortho* pierścienia fenyłowego utrudnia współpłaszczyznowe wzajemne ustawienie układów cyklicznych w cząsteczce.

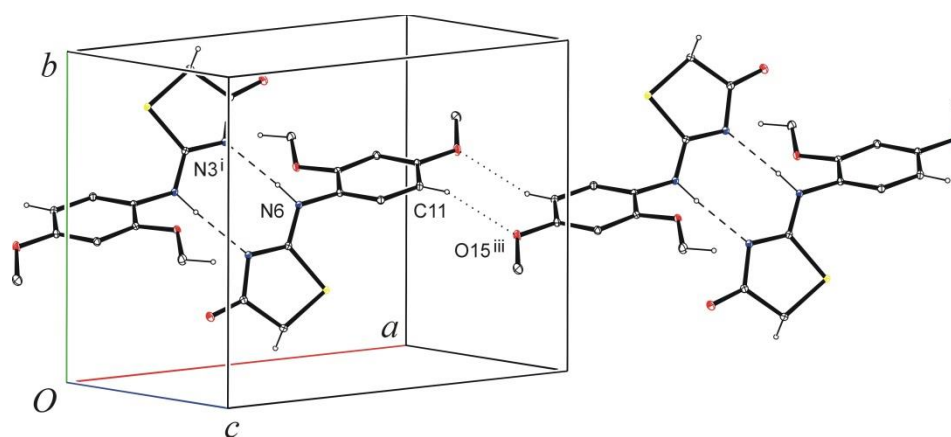
Głównym czynnikiem determinującym sposób upakowania cząsteczek w kryształach związku **8** są wiązania wodorowe klasyczne typu N–H···N, nieklasyczne typu C–H···O oraz oddziaływania C–H··· π (*Ph*). I tak, wiązaniami wodorowymi N3–H3···N6ⁱ cząsteczki łączą się w centrosymetryczne dimery (Tabela 6.2.8, Rysunek 6.2.18), a te nieklasycznymi wiązaniami wodorowymi C5–H5A···O17ⁱⁱ w taśmy o strukturze schodkowej (Tabela 6.2.8, Rysunek 6.2.20, Rysunek 6.2.20), rozwijające się wzdłuż kierunku *y*. Wymienione wiązania wodorowe tworzą motyw pierścieniowy $R_2^2(8)$ (J. Bernstein i in., 1995; Etter, 1990; Etter i in., 1990). Sąsiadujące z sobą taśmy cząsteczek, związane osią śrubową 2₁, łączą się wiązaniami wodorowymi C14–H14B···O17^{iv} i oddziaływaniami C14–H14A··· π (*Ph*^{iv}) w warstwy o grubości odpowiadającej długości parametru *a*, narastające równoległe do płaszczyzny *bc*, zaś warstwy cząsteczek wiązaniami wodorowymi C11–H11···O15ⁱⁱⁱ w sieć trójwymiarową (Tabela 6.2.8).

Tabela 6.2.8 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **8** [kody symetrii: (i) $-x+1, -y+1, -z$; (ii) $-x+1, -y, -z$; (iii) $-x+2, -y+1, -z+1$; (iv) $-x+1, y+1/2, -z-1/2$]

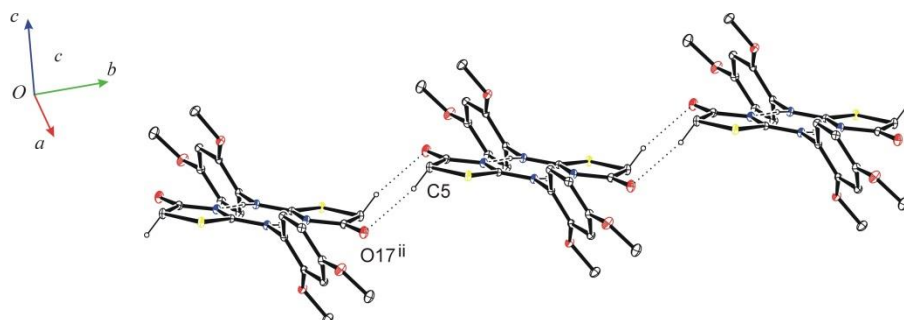
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
N6–H6···N3 ⁱ	0.885(16)	2.076(16)	2.9573(11)	173.9(14)
C5–H5A···O17 ⁱⁱ	0.97	2.41	3.3640(12)	167
C11–H11···O15 ⁱⁱⁱ	0.93	2.57	3.4534(12)	158
C14–H14B···O17 ^{iv}	0.96	2.35	3.2978(12)	168



Rysunek 6.2.18 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe typu $N-H\cdots N$ w sieci kryształowej związku **8** (kod symetrii: Tabela 6.2.8)

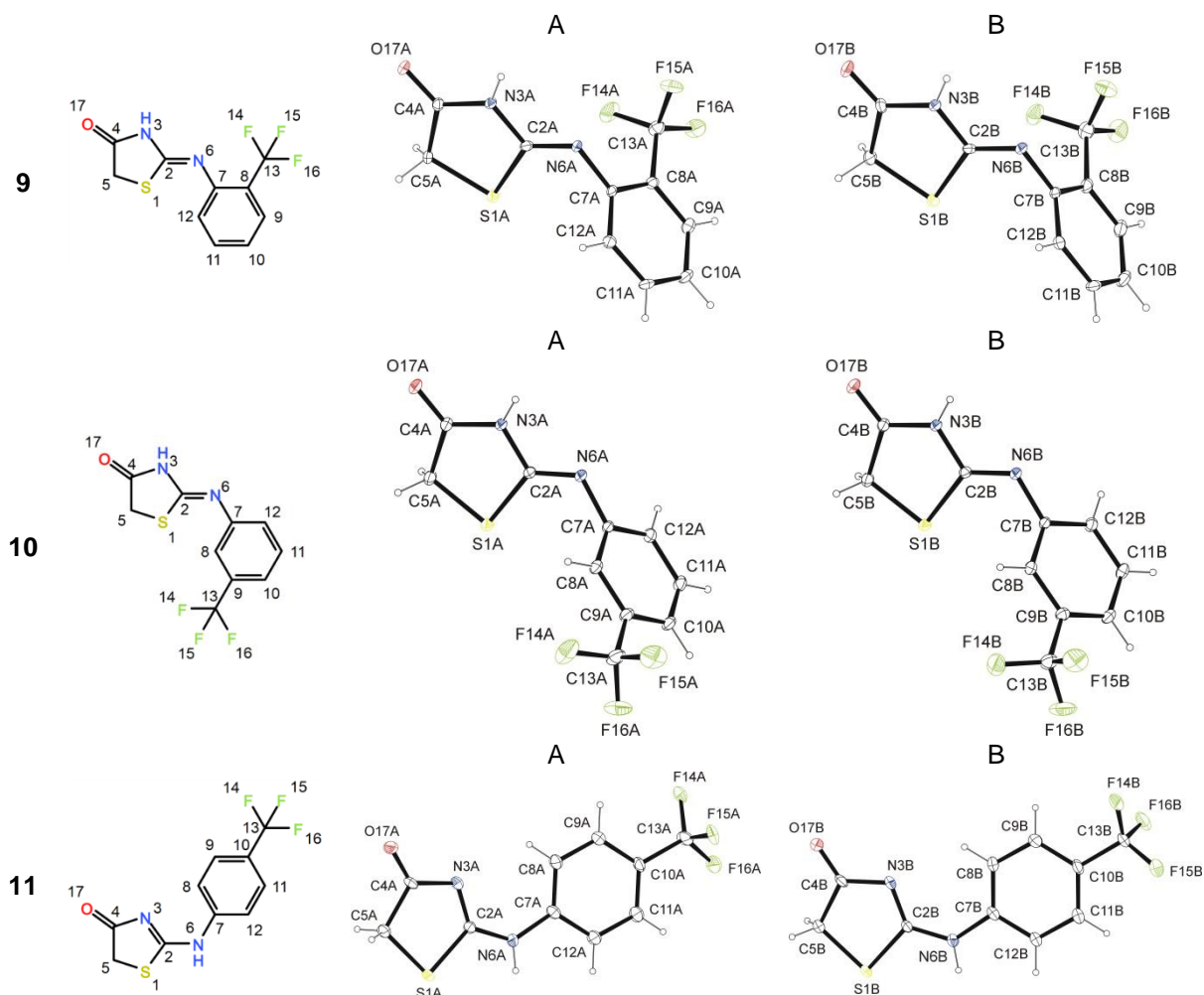


Rysunek 6.2.19 Taśmy cząsteczek połączonech wiązaniami wodorowymi $C6-H6\cdots N3^i$ i $C11-H11\cdots O15^{iii}$ w sieci kryształowej związku **8** (kody symetrii: Tabela 6.2.8)



Rysunek 6.2.20 Taśmy o strukturze schodkowej cząsteczek połączonech wiązaniami wodorowymi $N6-H6\cdots N3^i$ i $C5-H5A\cdots O17^{ii}$ w sieci kryształowej związku **8** (kod symetrii: Tabela 6.2.8)

6.2.5. Struktura pochodnych 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu z podstawnikiem trifluorometylowym w pierścieniu fenylowym (związki 9–11)



Rysunek 6.2.21 Schemat i obraz przestrzenny symetrycznie niezależnych cząsteczek A i B związków 9–11 z numeracją atomów

Niniejszy rozdział dotyczy badań rentgenograficznych struktury związków z podstawnikiem trifluorometylowym w pozycji *ortho* (**9**, (Z)-2-[(2-trifluorometylofenylo)imino]-1,3-tiazolidyn-4-on), *meta* (**10**, (Z)-2-[(3-trifluorometylofenylo)imino]-1,3-tiazolidyn-4-on) i *para* (**11**, 2-[(4-trifluorometylofenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on) pierścienia fenylowego. Grupa trifluorometylowa to podstawnik o właściwościach silnie elektrono-akceptorowych o relatywnie dużych rozmiarach.

Kryształy użyte do badań dyfraktometrycznych należą do jednoskośnego (**9** i **11**) i trójskośnego (**10**) układu krystalograficznego oraz grupy przestrzennej centrosymetrycznej $C2/c$ (**9**) i $P\bar{1}$ (**10**) i niecentrosymetrycznej $P2_1$ (**11**). W przypadku

wszystkich trzech badanych związków asymetryczna część komórki elementarnej zawiera dwie symetrycznie niezależne cząsteczki A i B, różniące się pomiędzy sobą pod względem konformacyjnym tylko nieznacznie (Rysunek 6.2.22). Największe różnice konformacyjne stwierdzono dla cząsteczek A i B związku **11**. Dotyczą one przede wszystkim kąтового ustawienia podstawnika trifluorometylowego względem pierścienia fenyłowego (Rysunek 6.2.22).

Jakość struktury związku **11** odbiega od dwóch pozostałych (Tabela 5.3.1). Przyczyną były problemy z otrzymaniem odpowiedniej jakości kryształu do badań dyfraktometrycznych. Próby krystalizacji substancji z różnych rozpuszczalników przez dłuższy czas kończyły się niepowodzeniem. Ostatecznie udało się otrzymać i wyizolować kryształ, jednakże uzyskana dla niego jakość modelu struktury jest niska ($R = 9.1\%$). Nie powiodło się zlokalizowanie z mapy różnicowej Fouriera pozycji atomu wodoru układu amidynowego, co ma istotne znaczenie w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej. Pewną wskazówką pozwalającą określić jego pozycję są znalezione w strukturze kryształu kontakty międzycząsteczkowe $N6A \cdots O17B^i$ 2.752(14) Å i $N6B \cdots O17A^{ii}$ 2.745(15) Å (Tabela 6.2.11, Rysunek 6.2.27). Przemawiają one za obecnością wiązań wodorowych typu $N-H \cdots O$ z udziałem karbonyłowego atomu tlenu O17, któremu z całą pewnością można przypisać rolę akceptora protonu. Atom azotu N3 podobnych kontaktów nie tworzy.

Znalezione długości wiązań $C2-N3$ [1.316(14) Å] i $C2-N6$ [1.350(14) Å] okazały się mało wiarygodne i tym samym nieprzydatne dla celów analizy zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej.

Pomimo niedoskonałego modelu struktury udało się w mojej opinii wykazać w sposób przekonujący, że związek **11** posiada w kryształach formę tautomeryczną aminową (A1). Dokonanie takiego rozstrzygnięcia umożliwiła znaleziona konformacja niezależnych cząsteczek A i B. Stwierdzono, że obydwie cząsteczki w kryształach są w przybliżeniu płaskie (Rysunek 6.2.21, Rysunek 6.2.22), zaś obecne w nich wiązania $S1-C2$ i $N6-C7$ ustawiają się względem siebie antyperiplanarnie. Warto zauważyć, iż stwierdzona konformacja cząsteczek A i B jest możliwa jedynie w przypadku formy tautomerycznej aminowej. Dla alternatywnej formy tautomerycznej (iminowej) konformacja antyperiplanarna wiązań $S1-C2$ i $N6-C7$ raczej się nie utworzy z uwagi na zawadę przestrzenną $(N3)-H \cdots H-(C8)$, ponieważ odległość $H \cdots H$ stałaby się nieracjonalnie

krótka (1.60 - 1.70 Å). W tym miejscu warto przytoczyć przykład struktury zdeponowanej w bazie CSD, wersja 5.35 (Allen 2002), w której taki krótki kontakt (N3)–H···H–(C8), 1.65 Å występuje. Chodzi o strukturę oznaczoną kodem identyfikacyjnym HEGLUC, którą poddano dokładnej analizie w rozdziale 6.1 niniejszej pracy. Obecność w wymienionej strukturze tego nieracjonalnie krótkiego kontaktu sprawiła, że poddano w wątpliwość występowanie w związku HEGLUC atomu wodoru w pozycji N3. Przeprowadzona analiza rentgenograficzna związku identycznego z HEGLUC, to znaczy wykazującego takie same właściwości fizykochemiczne i spektroskopowe, potwierdziła zasadność zaistniałych wątpliwości.

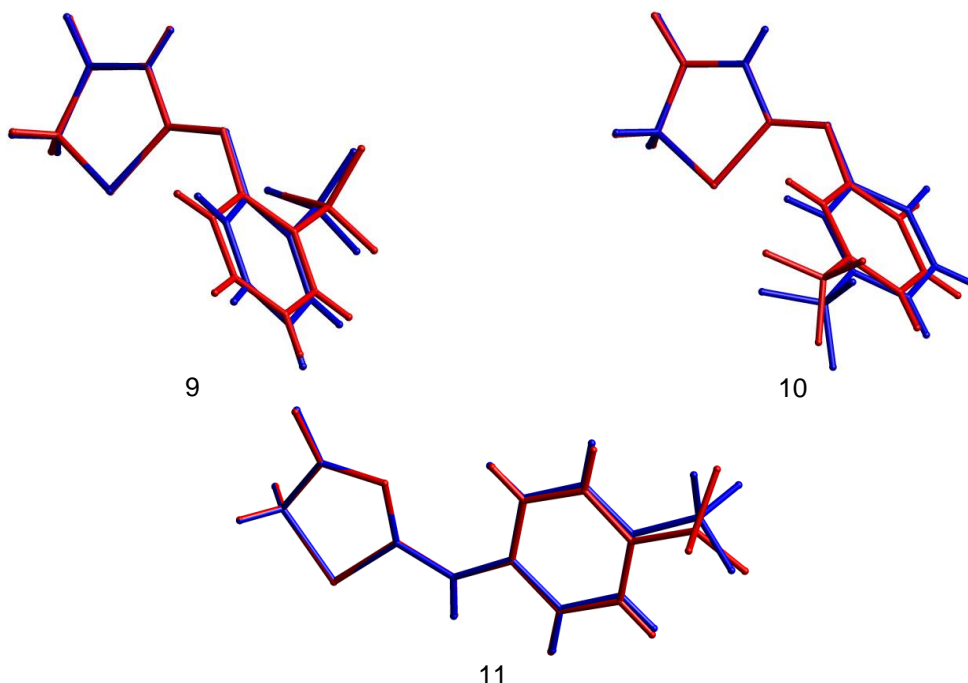
Związki **9** i **10** w odróżnieniu od związku **11** posiadają w kryształach postać tautomeryczną iminową (A2). Z analizy rentgenograficznej wynika, iż atom wodoru obecny w układzie amidynowym znajduje się przy endocyklicznym atomie azotu N3. Poczyniona obserwacja pozostaje w zgodzie ze znalezionymi długościami wiązań C2–N3 [**9**: 1.395(4) Å (częst. A) i 1.378(4) Å (częst. B); **10**: 1.3787(15) Å (częst. A) i 1.3760(15) Å (częst. B)] i C2–N6 [**9**: 1.268(4) Å (częst. A) i 1.275(4) Å (częst. B); **10**: 1.2788(15) Å (częst. A) i 1.2782(15) Å (częst. B)], pierwsze o wartościach zbliżonych do normalnej długości pojedynczego wiązania Csp^2-N , 1.383(2) Å, drugie odpowiadające literaturowej długości wiązania podwójnego C=N, 1.273(2) Å (Suplement, Tabela 13.1.2). W przypadku związków **9** i **10** nie można wykorzystać wiązań wodorowych typu N–H···N (Tabela 6.2.9, Tabela 6.2.10, Rysunek 6.2.23, Rysunek 6.2.26) w celu poparcia tezy o obecności formy tautomerycznej iminowej w kryształach, gdyż każdy z atomów azotu biorący udział w wiązaniu wodorowym może pełnić funkcję zarówno donora, jak i akceptora protonu.

Symetrycznie niezależne cząsteczki A i B związków **9** i **10** posiadają konfigurację Z. Kąt torsyjny S1–C2–N6–C7 wynosi dla związku **9** 0.1(5)° (częst. A) i 3.8(5)° (częst. B), dla związku **10** 7.92(18)° (częst. A) i 5.15(18)° (częst. B).

Średnie płaszczyzny pierścieni heterocyklicznego i fenyłowego w niezależnych cząsteczkach A i B związku **9** tworzą kąt dwuścienny 78.00(11) i 87.56(11)°, związku **10** kąt dwuścienny 74.02(4) i 64.37(5)°, zaś związku **11** kąt dwuścienny 4.6(8) i 6.5(8)°.

W przypadku związków **9** i **10** czynnikiem mającym decydujący wpływ na sposób upakowania cząsteczek w kryształach są wiązania wodorowe zarówno klasyczne typu N–H···N, jak i nieklasyczne typu C–H···O. W obydwu kryształach symetrycznie niezależne cząsteczki A i B łączą się wiązaniami wodorowymi N3A–H3A···N6B i N3B–

H3B···N6A w dimery (Tabela 6.2.9, Tabela 6.2.10, Rysunek 6.2.23, Rysunek 6.2.26). Wymienione wiązania tworzą motyw pierścieniowy $R_2^2(8)$ (J. Bernstein i in., 1995; Etter, 1990; Etter i in., 1990). Utworzone dimery łączą się dalej w kryształach związku **9** wiązaniami wodorowymi C5B–H5D···O17Aⁱ i C10B–H10B···O17Bⁱⁱ, (Rysunek 6.2.23, Rysunek 6.2.24), w kryształach związku **10** wiązaniami wodorowymi C5B–H5D···O17Aⁱ i C11B–H11B···O17Bⁱⁱ (Rysunek 6.2.26) w warstwy cząsteczek, które w obydwu przypadkach narastają równoległe do płaszczyzny *ab* (Rysunek 6.2.25). W przypadku związku **9** sąsiednie warstwy cząsteczek łączą się dodatkowo wiązaniami wodorowymi C5A–H5B···O17Aⁱⁱⁱ, przez co grubość warstwy zwiększa się dwukrotnie do połowy długości parametru sieciowego *c*.



Rysunek 6.2.22 *Nakładanie symetrycznie niezależnych cząsteczek A (kolor niebieski) i B (kolor czerwony), przy całkowitym dopasowaniu pięciocłonowych pierścieni heterocyklicznych*

Tabela 6.2.9 *Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 9 [kod symetrii: (i) $-x+3/2, -y+3/2, -z+1$; (ii) $x+1/2, y-1/2, z$; (iii) $x, y+1, z$]*

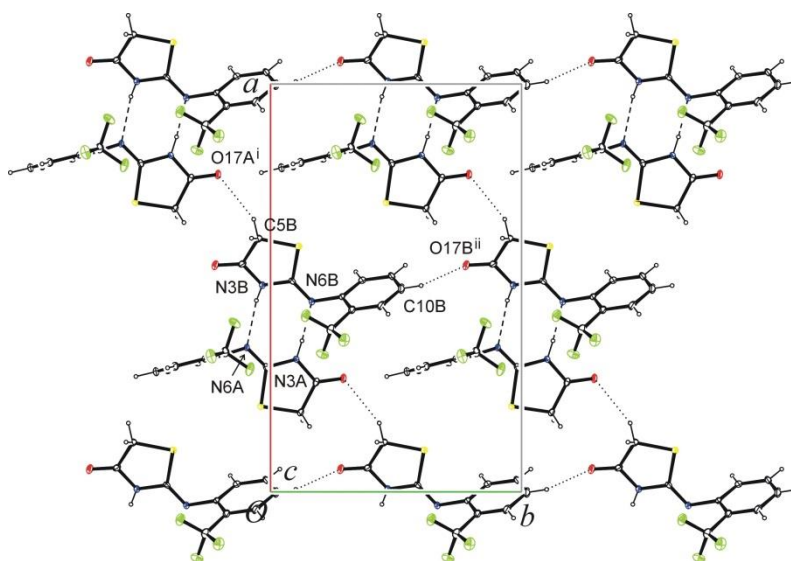
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
C9A–H9A···F16A	0.93	2.37	2.711(3)	101
C9B–H9B···F16B	0.93	2.37	2.708(4)	101
N3A–H3A···N6B	1.06(3)	1.83(3)	2.855(4)	162(2)
N3B–H3B···N6A	0.95(3)	1.95(3)	2.887(4)	167(3)
C5A–H5AB···O17A ⁱ	0.97	2.50	3.244(4)	133
C5B–H5BB···O17A ⁱⁱ	0.97	2.57	3.357(4)	138
C10B–H10B···O17B ⁱⁱⁱ	0.93	2.57	3.227(4)	128

Tabela 6.2.10 *Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 10 [kody symetrii: (i) $x-1, y+1, z$; (ii) $x+1, y-1, z$; (iii) $x, y-1, z$]*

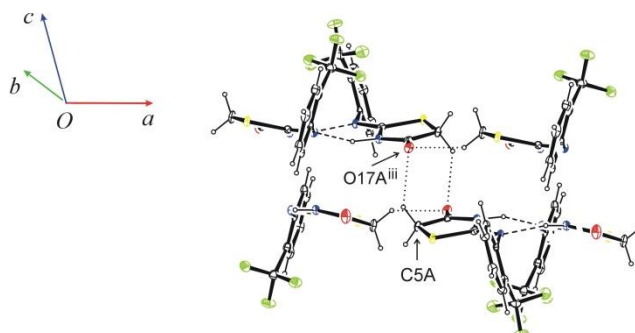
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
N3A—H3A···N6B	0.85(2)	2.05(2)	2.8813(17)	166.6(17)
N3B—H3B···N6A	0.87(2)	2.00(2)	2.8513(17)	166.9(17)
C11A—H11A···O17A ⁱ	0.93	2.57	3.4088(18)	151
C11B—H11B···O17B ⁱⁱ	0.93	2.59	3.2316(18)	126
C5A—H5AA···O17B ⁱⁱⁱ	0.97	2.59	3.2915(16)	130

Tabela 6.2.11 *Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 11 [kod symetrii: (i) $x+1, y, z$; (ii) $x+1, y, z+1$]*

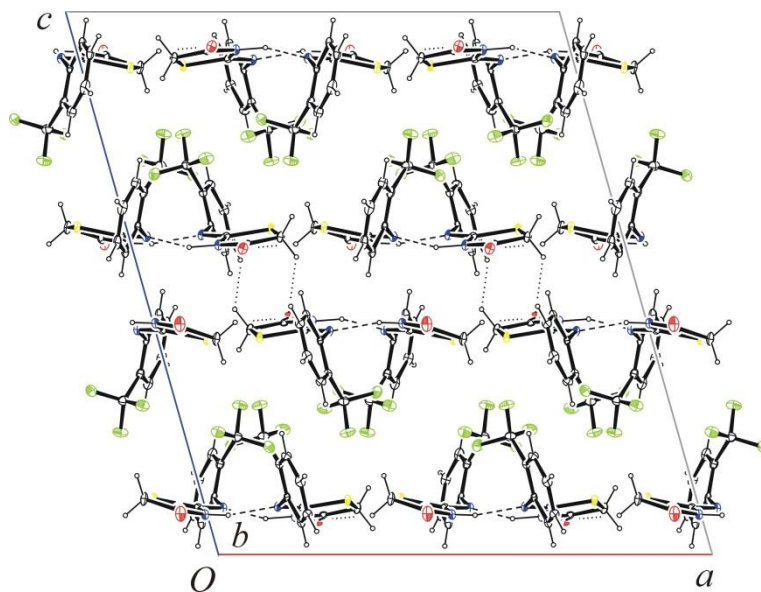
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
C8A—H8A···N3A	0.93	2.39	2.986(16)	122
C8B—H8B···N3B	0.93	2.34	2.953(16)	123
N6A—H6A···O17B ⁱ	0.86	1.90	2.752(14)	171
N6B—H6B···O17A ⁱⁱ	0.86	1.90	2.745(15)	168



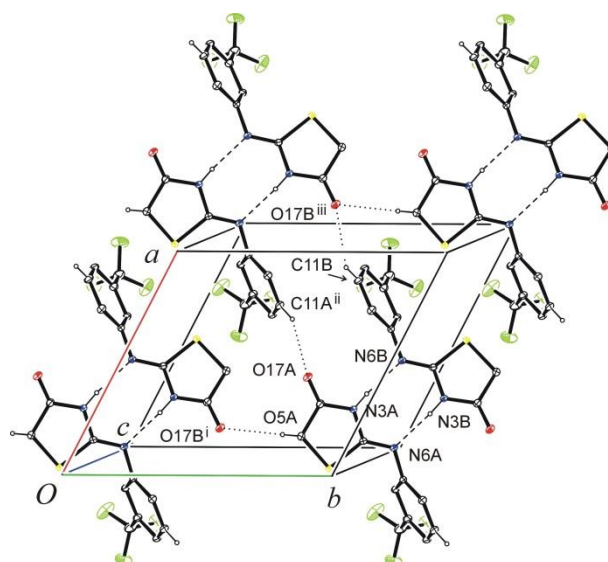
Rysunek 6.2.23. *Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 9. Rzut wzdłuż osi c.*



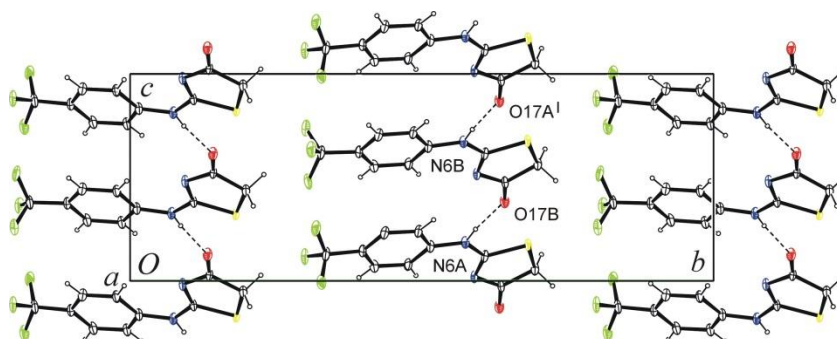
Rysunek 6.2.24 *Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 9*



Rysunek 6.2.25 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **9**. Rzut wzdłuż osi *b*

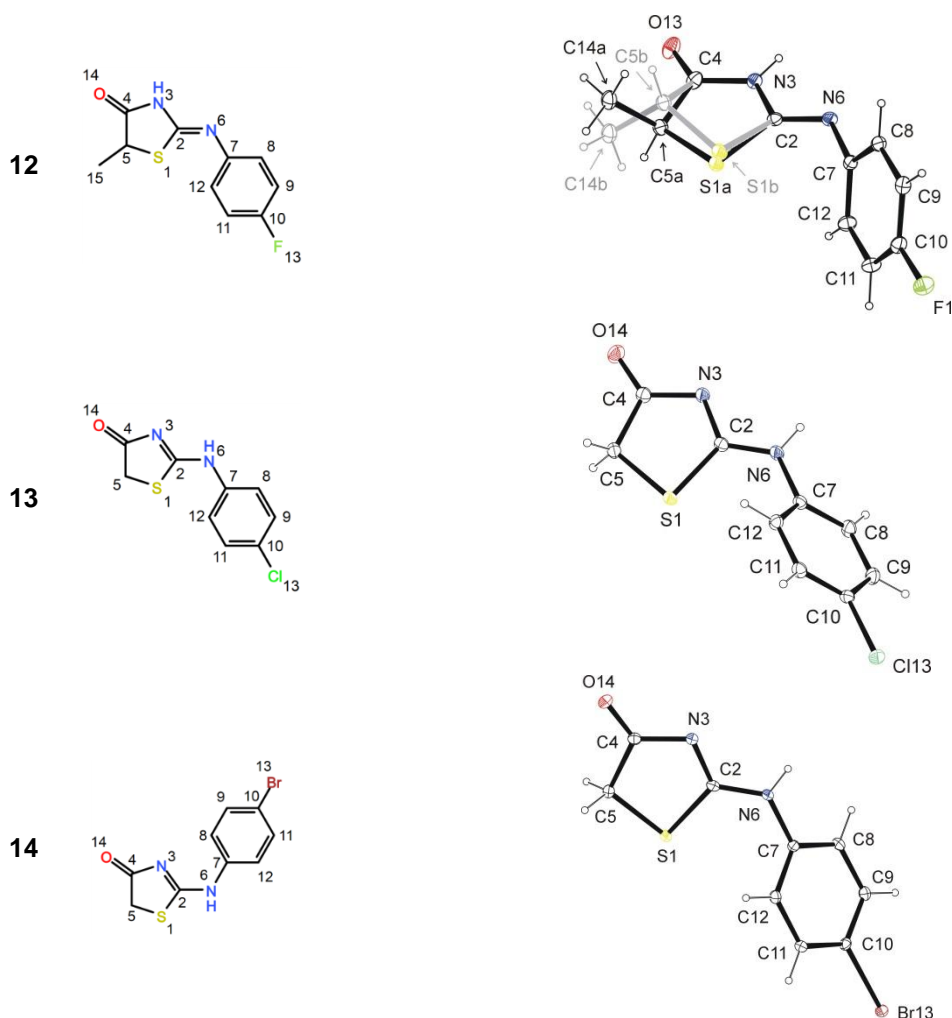


Rysunek 6.2.26 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **10**



Rysunek 6.2.27 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **11**

6.2.6. Struktura pochodnych 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu z atomem fluorowca w pozycji *para* pierścienia fenylowego (związki 12–14)



Rysunek 6.2.28 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczek związków **12–14** z numeracją atomów

Przeprowadzona analiza rentgenograficzna struktury związków **12** ((*Z*)-2-[(4-fluorofenyl)imino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on), **13** (2-[(4-chlorofenyl)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on) i **14** (2-[(4-bromofenyl)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on) z atomami fluorowców (F, Cl i Br) w pozycji *para* pierścienia fenylowego wykazała, że badane kryształy należą do układu jednoskośnego oraz grupy przestrzennej $C2/c$, (**12**) oraz $P2_1/n$. (**13**, **14**) We wszystkich trzech kryształach asymetryczna część komórki elementarnej zawiera tylko jedną cząsteczkę związku.

Z przeprowadzonych badań wynika, iż pochodna fluorowa (**12**) posiada w kryształach formę tautomeryczną iminową (A2), zaś pochodne chlorowa i bromowa (**13** i **14**) formę aminową (A1) (Rysunek 6.2.28). W cząsteczce związku **12** atom wodoru przynależny do

grupy amidynowej znaleziono przy atomie azotu N3, w cząsteczkach związków **13** i **14** przy atomie azotu N6. Pozycje atomów wodoru zostały wyznaczone z mapy różnicowej Fouriera i udokładnione izotropowo. Poczynione obserwacje pozostają w zgodzie ze znalezionymi długościami wiązań C2–N3 i C2–N6, wynoszącymi dla związku **12** 1.3772(15) i 1.2767(17) Å, zaś dla związków **13** i **14** odpowiednio 1.3281(13) i 1.3270(14) Å oraz 1.310(3) i 1.334(3) Å. Na uwagę zasługuje obserwacja, że w strukturze chlorowej pochodnej 2-fenylamino-1,3-tiazolidyn-4-onu (**13**), dla której badania dyfraktometryczne wykonano w temperaturze pokojowej [$T = 20(2)^\circ\text{C}$], na mapie różnicowej zaobserwowano w odległości około 0.90 Å od atomów azotu N3 i N6 piki gęstości elektronowej o wartościach odpowiednio 0.28 i 0.61 $e/\text{Å}^3$. Obydwa znajdowały się w płaszczyźnie fragmentu cząsteczki złożonego z atomów S1, C2, N3, C4, C5 i N6. Znalezione piki potraktowano jako jeden nieuporządkowany atom wodoru i udokładniono izotropowo. W procesie udokładniania nie stosowano żadnych więzów. Ostatecznie uzyskano model struktury, w którym współczynnik obsadzenia atomu wodoru przy atomie azotu N6 wynosił 0.68(4), przy atomie azotu N3 0.32(4), co najprawdopodobniej oznacza, że w kryształach w temperaturze pokojowej ($T = 20^\circ\text{C}$) występują dwie formy tautomeryczne aminowa i iminowa, z około dwukrotną przewagą tej pierwszej. Gdy badania dyfraktometryczne przeprowadzono w temperaturze $-163(2)^\circ\text{C}$ atom wodoru znaleziono na mapie różnicowej Fouriera tylko przy atomie azotu N6. Jednocześnie długości wiązań C2–N3 i C2–N6, branych pod uwagę w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej, pokazały, że odpowiadające sobie wiązania w uzyskanych strukturach **13**(20°C) i **13**(-163°C) [**13**(20°C): 1.326(2) i 1.312(2) Å; **13**(-163°C): 1.3281(13) i 1.3270(14) Å], wykazują daleko idącą zgodność. W obydwu przypadkach znalezione wartości wiązań wskazują na jedną tylko formę tautomeryczną, to jest aminową. Ponieważ obserwacje były niejednoznaczne problem obecności mieszaniny form tautomerycznych aminowej i iminowej w kryształach związku **13** w normalnych warunkach temperatury uznano za nierozstrzygnięty.

W oparciu o badania rentgenograficzne związku **12** stwierdzono, że atomy S1, C5 i C15 wykazują w kryształach nieuporządkowanie. Fragment cząsteczki obejmujący te atomy nie wodorowe zajmuje dwa alternatywne położenia, oznaczone symbolami *a* i *b*, charakterystyczne dla dwóch alternatywnych form chiralnych cząsteczki (por. Rozdział 6.1 i 6.2.3). Cząsteczka z atomami S1, C5 i C15 w położeniu *a* przyjmuje konfigurację *R*, w

położeniu **b** konfigurację *S*. Współczynnik obsadzenia wymienionych atomów w położeniu **a** wynosi 0.901(2), w położeniu **b** 0.099(2). Obserwowana niewielka wartość współczynnika obsadzenia atomów znajdujących się w położeniu **b** skutkuje zmniejszoną precyzją wyznaczenia ich pozycji na mapie Fouriera.

W kryształach związku **12** pierścień heterocykliczny z atomami S1 i C5 w położeniu **a** jest w płaski (r.m.s. = 0.0132 Å), w położeniu **b** pofałdowany (r.m.s. = 0.1297 Å) i posiada konformację koperty; parametry Cremer'a i Pople'a (Cremer i Pople, 1975): $Q = 0.292(8)$ Å, $\varphi = 136.0(16)^\circ$. W kryształach związków **13** i **14** pierścień heterocykliczny jest płaski; r.m.s. dla zw. **13**: 0.0091 Å, dla zw. **14**: 0.0075 Å.

W cząsteczce związku **12** średnie płaszczyzny pierścienia fenyłowego i heterocyklicznego z atomami S1 i C5 w położeniu **a** tworzą kąt dwuścienny $63.43(4)^\circ$, w położeniu **b** kąt dwuścienny $79.1(2)^\circ$. W cząsteczkach związków **13** i **14** wymienione pierścienie tworzą w pierwszym przypadku kąt dwuścienny $49.16(3)^\circ$, w drugim $51.15(6)^\circ$.

W cząsteczkach związków **12–14** odnotowano jedną tylko konformację, to jest synperiplanarną, wiązań S1–C2 i N6–C7 [kąt torsyjny S1–C2–N6–C7 dla zw. **12**: $-6.71(18)^\circ$ oraz $-19.4(4)^\circ$ ³, dla zw. **13**: $-6.57(15)^\circ$, dla zw. **14**: $-5.7(3)^\circ$]. Konformacja ta sprzyja tworzeniu się w kryształach wiązań typu N–H \cdots N, łączących cząsteczki w dimery. W sieci kryształu związku **12** cząsteczki łączą się w centrosymetryczne dimery wiązaniami wodorowymi N3–H3 \cdots N6ⁱ, w których donorem protonu jest atom azotu N3, zaś akceptorem atom azotu N6. W kryształach związków **13** i **14** jest odwrotnie. W tworzących się wiązaniach wodorowych N6–H6 \cdots N3ⁱ donorem protonu jest atom azotu N6, zaś akceptorem atom N3. W kryształach związku **12** utworzone dimery łączą się dalej trójcentrowymi wiązaniami wodorowymi C9–H9 \cdots O14ⁱⁱ \cdots H12ⁱⁱⁱ–C12ⁱⁱⁱ w sieć trójwymiarową (Tabela 6.2.12, Rysunek 6.2.29). Stosując metodę grafów opisu wiązań wodorowych (J. Bernstein i in., 1995; Etter, 1990; Etter i in., 1990), odnotowano motywy pierścieniowe $R_2^2(8)$ dla wiązań N6–H6 \cdots N3ⁱ oraz $R_2^2(16)$ dla wiązań C12–H12 \cdots O14ⁱⁱⁱ. W kryształach pozostałych dwóch związków **13** i **14** dimery łączą się za pomocą wiązań wodorowych C9–H9 \cdots Cl13^{iv} (**13**) i C9–H9 \cdots Br13^{iv} (**14**) oraz kontaktów Cl13 \cdots O14ⁱⁱⁱ (**13**) i Br13 \cdots O14ⁱⁱⁱ (**14**) w warstwy, narastające w obydwu strukturach równolegle do płaszczyzny (101). Sąsiednie warstwy łączą się w sieci kryształu

³ Cząsteczka oznaczona literą b

obydwu związków **13** i **14** wiązaniami C5–H5B···O14ⁱⁱ w trójwymiarową sieć (Tabela 6.2.13, Rysunek 6.2.30 Tabela 6.2.14, Rysunek 6.2.31).

Obserwowana jednakowa sieć wiązań wodorowych w sieci kryształu związków **13** i **14** (Tabela 6.2.13, Tabela 6.2.14, Rysunek 6.2.30, Rysunek 6.2.31) oraz daleko idące podobieństwo cząsteczek tych związków (Rysunek 6.2.28) stanowią, jak się wydaje, główny czynnik kształtowania się struktury supramolekularnej. Wskazuje na to daleko idące podobieństwo (izostrukturalność) sposobu ułożenia cząsteczek kryształach tych dwóch związków. Indeksy izostrukturalności I_a i I_c , pozwalające określić stopień podobieństwa w sposób ilościowy, wynoszą odpowiednio 100% i 99.9% (SIMMK, Rozdział 6.5).

Tabela 6.2.12 *Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 12 [kody symetrii: (i) $-x+2, y, -z+3/2$; (ii) $x-1/2, -y+3/2, z-1/2$; (iii) $-x+2, -y+1, -z+2$]*

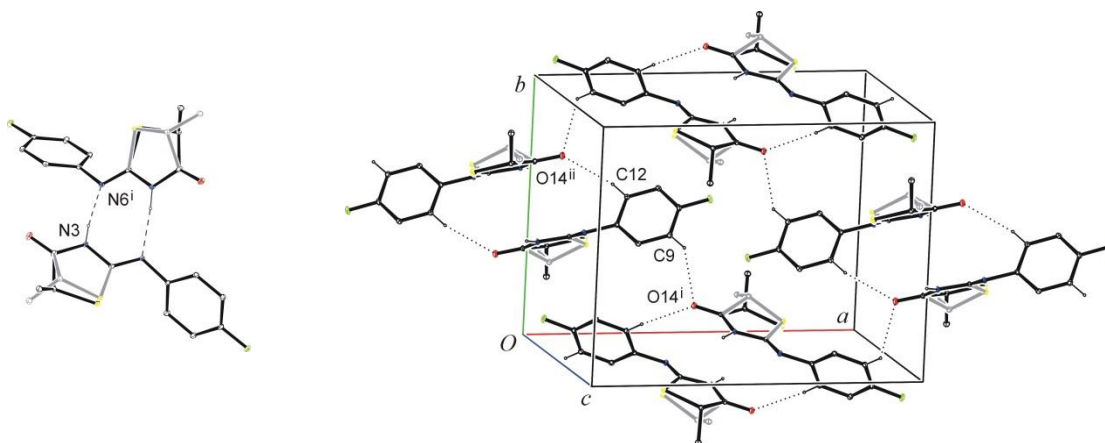
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
N3—H3···N6 ⁱ	0.86	2.02	2.8763 (15)	172
C9—H9···O14 ⁱⁱ	0.93	2.54	3.1704 (17)	126
C12—H12···O14 ⁱⁱⁱ	0.93	2.50	3.3856 (17)	158

Tabela 6.2.13 *Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 13 [kody symetrii: (i) $-x+1, -y, -z+1$; (ii) $-x, -y, -z+1$; (iii) $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$]*

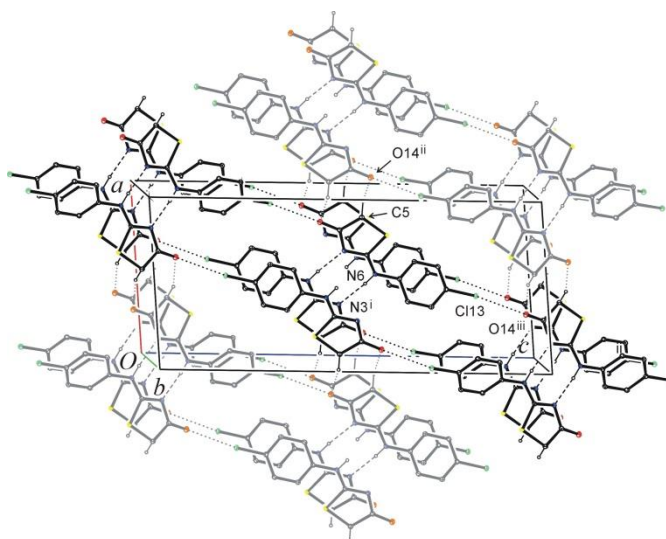
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
N6—H6···N3 ⁱ	0.845 (17)	2.023 (17)	2.8648 (13)	174.9 (16)
C5—H5B···O13 ⁱⁱ	0.97	2.51	3.4370 (14)	161
C9—H9···C11 ⁱⁱⁱ	0.93	2.77	3.6206 (12)	152

Tabela 6.2.14 *Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 14 [kod symetrii: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+2, -y+1, -z+1$; (iii) $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$]*

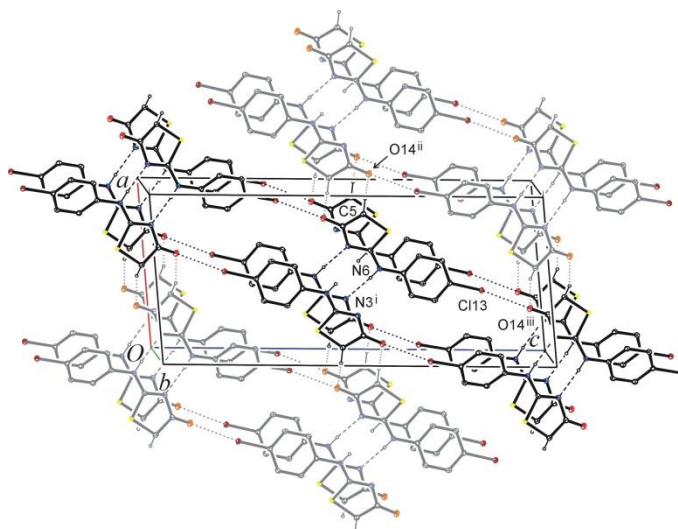
Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
N6—H6···N3 ⁱ	0.82(3)	2.06(3)	2.877(2)	176(3)
C5—H5B···O14 ⁱⁱ	0.97	2.58	3.522(3)	163
C9—H9···Br13 ⁱⁱⁱ	0.93	2.87	3.690(2)	148



Rysunek 6.2.29 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **12** (kody symetrii Tabela 6.2.12)

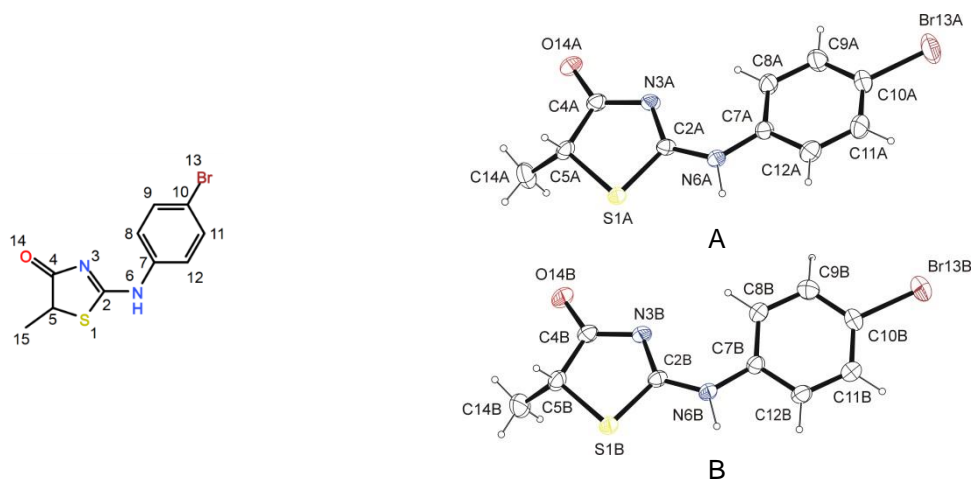


Rysunek 6.2.30 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **13** (kody symetrii: Tabela 6.2.13)



Rysunek 6.2.31 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **14** (kody symetrii: Tabela 6.2.14)

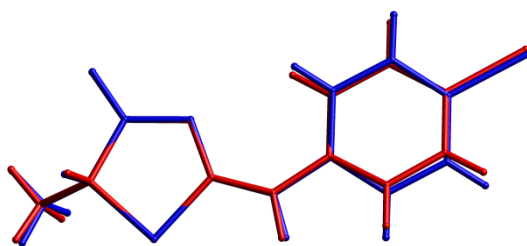
6.2.7. 2-[(4-bromofenylo)amino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on (związek 15)



Rysunek 6.2.32 Schemat i obraz przestrzenny symetrycznie niezależnych cząsteczek A i B związku 15 z numeracją atomów

Analizę rentgenograficzną związku 15 {2-[(4-bromofenylo)amino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on} przeprowadzono dla celów porównawczych. Różni się on od związku 14 dodatkową obecnością w pozycji C5 cząsteczki dodatkowej grupy metylowej (Rysunek 6.2.32).

Związek 15 krystalizuje w układzie rombowym i niecentrosymetrycznej grupie przestrzennej $Pca2_1$. Asymetryczna część komórki elementarnej zawiera dwie symetrycznie niezależne cząsteczki A i B o niemalże identycznej geometrii (Rysunek 6.2.33). Polarność kryształu określono w oparciu parametr Flack'a (Flack, 1983), który udokładniono z wykorzystaniem 1666 par refleksów Friedel'a (Rozdział 5.3).



Rysunek 6.2.33 Nałożenie symetrycznie niezależnych cząsteczek A (kolor czerwony) i B (kolor niebieski) związku 15, przy całkowitym dopasowaniu pięciocłonowych pierścieni heterocyklicznych

Badany związek 15 stanowi kolejny przykład pochodnej 2-fenyloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu przemawiający za brakiem wpływu grupy metylowej obecnej w pozycji C5 na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej. Badania wykazały, że związek

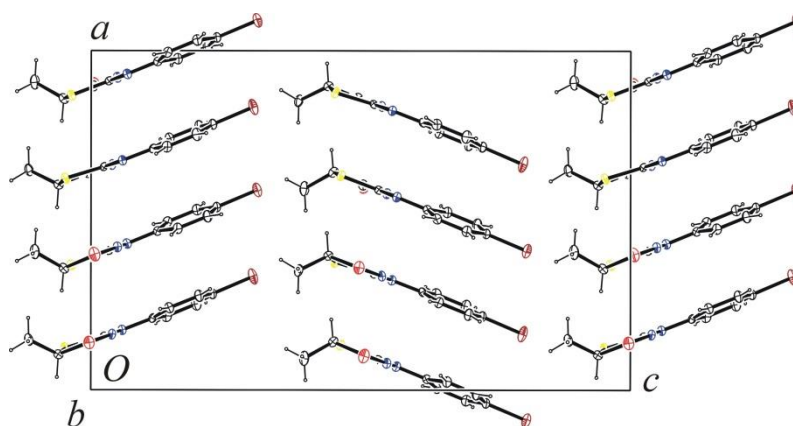
15 posiada w kryształach, podobnie jak związek **14** bez grupy metylowej w cząsteczce, formę tautomeryczną aminową (A1). Atom wodoru znaleziono przy egzocyklicznym atomie azotu N6. Obecność atomu wodoru w tej pozycji potwierdzają międzycząsteczkowe wiązania wodorowe N6–H···O14ⁱ (Tabela 6.2.15, Rysunek 6.2.35), w których atom azotu pełni rolę donora, zaś karbonylowy atom tlenu O14ⁱ rolę akceptora protonu. Warto też odnotować, że w zgodzie z poczynionymi obserwacjami pozostają również, brane pod uwagę w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej, długości wiązań C2–N3 [cząst. A i B: 1.315(6) i 1.312(6) Å] i C2–N6 [cząst. A i B: 1.326(6) i 1.331(6) Å] (Rozdział 6.1).

Obydwie symetrycznie niezależne cząsteczki A i B są w przybliżeniu płaskie. Średnie płaszczyzny pierścienia fenylowego i heterocyklicznego tworzą kąt dwuścienny 10.1(3)° (cząst. A) i 10.7(3)°.

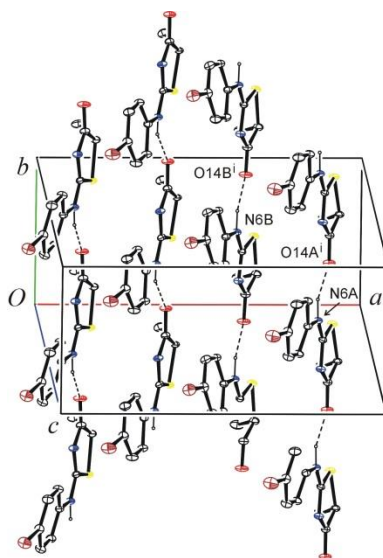
W cząsteczce związku **15** wiązania S1–C2 i N6–C7 wykazują konformację antyperiplanarną [kąt torsyjny S1–C2–N6–C7: –6.71(18)°], które sprzyjają tworzeniu się w kryształach wspomnianych już wiązań wodorowych N6–H6···O14ⁱ. Za ich pomocą cząsteczki A i B łączą się w osobne łańcuchy (Rysunek 6.2.35), narastające wzdłuż kierunku *y*.

Tabela 6.2.15 *Wiązania wodorowe w związku 15 [kod symetrii: (i) x, y+1, z]*

Wiązania wodorowe	Donor–H (Å)	H···Akceptor (Å)	Donor···Akceptor (Å)	Donor–H···Akceptor (°)
C8A—H8A···N3A	0.93	2.36	2.961 (6)	122
C8B—H8B···N3B	0.93	2.41	2.999 (6)	121
N6A—H6A···O14A ⁱ	0.96 (7)	1.84 (7)	2.769 (5)	161 (6)
N6B—H6B···O14B ⁱ	0.95 (5)	1.82 (5)	2.734 (6)	162 (4)



Rysunek 6.2.34 *Sposób upakowania cząsteczek w kryształach związku 15*



Rysunek 6.2.35 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku **15** (kod symetrii: Tabela 6.2.15)

6.2.8. Podsumowanie

Kryształy do badań rentgenograficznych otrzymano z rozpuszczalników polarnych aprotycznych (DMF) i/lub polarnych protonowych (metanol, etanol, izopropanol) (Rozdział 5.1). Badania struktury kryształu pochodnych 2-arylo(heterylo)amino(imino)-1.3-tiazolidyn-4-onu (**1–15**) wykazały, że związki te krystalizują głównie w układzie trójskośnym (**1–3**, **6**, **10**) i jednoskośnym (**4**, **5-I**, **5-II**, **5-III**, **7–9**, **11–14**), rzadko w układzie rombowym (**15**). Większość struktur krystalicznych należy do grup przestrzennych centrosymetrycznych $P\bar{1}$: **1–3**, **6**, **10**; $P2_1/c$: **4**, **5-I**, **5-III**, **7**, **8**; $P2_1/n$: **13**, **14**; $C2/c$: **9**, **12**; nieliczne do grup przestrzennych niecentrosymetrycznych $P2_1$: **5-II**, **11** i $Pca2_1$: **15** (Tabela 5.3.1).

Przeprowadzona analiza strukturalna związku **3** wykazała, że posiada on w kryształach formę tautomeryczną aminową, to znaczy formę z układem karbonyloiminowym w pięcioczłonowym pierścieniu heterocyklicznym i atomem azotu N6 o charakterze aminowym (Rysunek 6.2.1). Związek **3** z niepodstawionym układem fenylovym w cząsteczce pełni w analizie strukturalnej rolę związku odniesienia dla związków **4–15** z układem fenylovym podstawionym. Wyniki strukturalne uzyskane dla tych ostatnich potwierdziły wielokrotnie wyrażany w literaturze przedmiotu pogląd mówiący, że wzrost właściwości elektrono-akceptorowych podstawników obecnych w pierścieniu fenylovym zwiększa w mieszaninie tautomerycznej udział formy iminowej $[(H-)N3-C2=N6]$ (Minkin i in., 2000). Zasada ta w sposób szczególnie wyraźny uwidacznia się u opisanych w pracy

(Rozdział 6.2.6 i 6.2.7) struktur pochodnych 2-feniloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu z podstawnikami F, Cl i Br w pozycji *para* (**12–15**). Związek z atomem bromu w cząsteczce, charakteryzujący się w grupie wymienionych trzech halogenków najniższą elektroujemnością, występuje w kryształach w formie tautomerycznej aminowej, jak związek **3** z pierścieniem fenylovym niepodstawionym. Dotyczy to zarówno związku **14** z grupą metylenową C5, jak i związku **15** z obecną w pozycji C5 dodatkową grupą metylową. W przypadku związku **13** z atomem chloru w cząsteczce badania przeprowadzone w temperaturze -143°C (130 K) wykazały, że związek posiada w kryształach formę tautomeryczną aminową. Natomiast w badaniach przeprowadzonych w temperaturze pokojowej, to jest 20°C (293 K), otrzymano model struktury, który może wskazywać na mieszaninę dwóch form tautomerycznych aminowej i iminowej. W udokładnionej strukturze atom wodoru przynależny do układu amidynowego wykazuje bowiem nieuporządkowanie. Co ważne, został on udokładniony bez żadnych więzów. Współczynnik obsadzenia (*sof*) atomu wodoru w pozycji N6 wyniósł 0.68, zaś w pozycji N3 0.32. Różne wyniki uzyskane dla badań prowadzonych w różnych temperaturach (-143 i 20°C) stawiają pod znakiem zapytania obecność obydwu form tautomerycznych w kryształach. Ostateczne rozstrzygnięcie tego problemu, wymagałoby przeprowadzenia dodatkowo badań neutronograficznych. Związek **12**, z atomem fluoru, w odróżnieniu od dwóch wcześniejszych związków (**13** i **14**) w sposób zdecydowany stabilizuje formę tautomeryczną iminową.

Obok powyższych badań, w pracy dokonano analizy wpływu podstawników różniących się właściwościami elektronowymi na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej w zależności od położenia (pozycja *orto*, *meta* lub *para*) tych podstawników w pierścieniu fenylovym. Badania przeprowadzono w oparciu o dwie grupy pochodnych 2-feniloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu, pierwsza z podstawnikiem OCH_3 (metoksylovym) o właściwościach elektrono-donorowych, druga z podstawnikiem CF_3 (trifluorometylovym) o właściwościach silnie elektrono-akceptorowych. Analiza strukturalna wykazała, że podstawnik OCH_3 znajdujący się w pozycji *meta* oraz *para* (**5-I–5-III**, **6**) nie zmienia formy tautomerycznej aminowej [$\text{N}3=\text{C}2-\text{N}6(-\text{H})$], obserwowanej u pochodnej **3** z niepodstawionym układem fenylovym. Zmianę formy aminowej na iminową zaobserwowano natomiast w przypadku związku **4** z tym samym podstawnikiem lokalizującym się w pozycji *orto* [$(\text{H}-)\text{N}3-\text{C}2=\text{N}6$]. Wymiana podstawnika

o charakterze elektrono-donorowym na silnie elektrono-akceptorowy, jakim jest CF₃, nie powoduje zmiany formy tautomerycznej aminowej jedynie wówczas, gdy podstawnik lokalizuje się w pierścieniu fenylovym w pozycji *para* (**11**). Związki **9** i **10** z tym samym podstawnikiem w pozycji *orto* oraz *meta* posiadają w kryształach formę tautomeryczną iminową. Poczynione obserwacje pozwalają wnioskować, że obecność podstawników w pierścieniu fenylovym pochodnych 2-feniloamino(imino-1,3-tiazolidyn-4-onu) wywiera wpływ na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej (na kierunek przeskoaku protonu w układzie amidynowym). Przy czym wpływ ten może się zmieniać wraz ze zmianą położenia podstawnika w pierścieniu. W badaniach strukturalnych w dwóch przypadkach (**4** i **12**) wykorzystano związki zawierające w cząsteczce dodatkową grupę metylową w pozycji C5 pięcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego. Ponieważ jej obecność może potencjalnie mieć wpływ na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej, dlatego też przeprowadzono również badania strukturalne związków **7** i **15**, różniących się od związków **5** i **14**, dodatkową obecnością grupy metylowej w pozycji C5. Uzyskane wyniki pokazały, że związki **7** i **15** posiadają w kryształach, podobnie jak związki **5** i **14** tę samą, to jest aminową formę tautomeryczną. Poczyniona obserwacja wydaje się wskazywać na brak znaczącego wpływu dodatkowej grupy metylowej w pozycji C5 na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej w pochodnych 2-feniloamino(imino-1,3-tiazolidyn-4-onu).

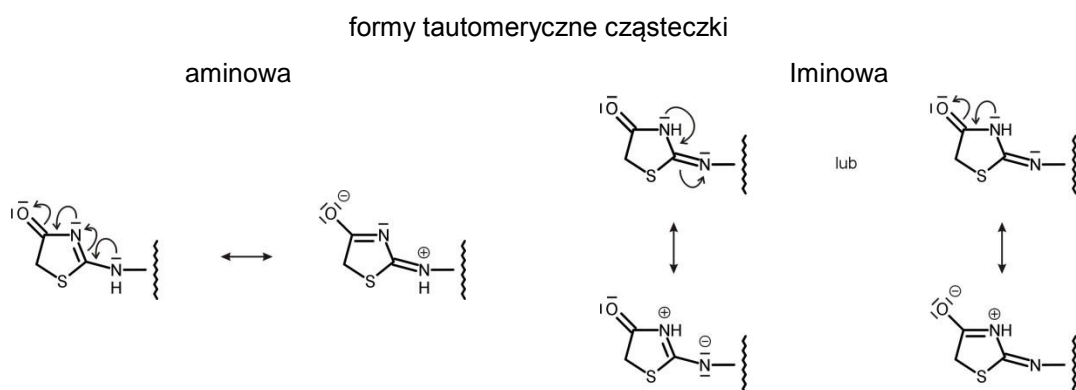
Analiza odległości międzyatomowych C2–N3 i C2–N6 we fragmencie amidynowym cząsteczek badanych związków **1–15** (Tabela 6.2.16) wykazała, że w grupie związków **1–3**, **5-I–5-III**, **6–8**, **11**, **13–15** są one porównywalne. Jednocześnie znalezione długości wiązań odpowiadają wartości pośredniej pomiędzy długością wiązania pojedynczego i podwójnego C–N, wynoszących odpowiednio 1.383(2) i 1.273(2) Å (Suplement, Tabela 13.1.2). W grupie pozostałych czterech związków (**4**, **9**, **10**, **12**) znalezione odległości międzyatomowe C2–N3 i C2–N6 tylko w niewielkim stopniu różnią się od normalnych wartości wiązań C–N, odpowiednio pojedynczego i podwójnego. Pierwszą grupę tworzą związki występujące w kryształach w formie tautomerycznej aminowej, drugą natomiast związki występujące w formie iminowej.

Tabela 6.2.16 *Formy tautomeryczne w kryształach i wybrane długości wiązań atomowych. W drugiej linii cząsteczki oznaczone literą b lub atomy nieuporządkowane (kursywą).*

związek	forma tautomeryczna	C2-N3	C2-N6	N3-C4	C4=O	N6-C7
1	aminowa	1.326(2)	1.339(2)	1.374(2)	1.223(2)	1.412(2)
2	aminowa	1.318(2)	1.328(2)	1.363(2)	1.229(2)	1.417(2)
3	aminowa	1.322(2)	1.333(2)	1.370(2)	1.225(2)	1.415(2)
4	iminowa	1.371(2)	1.279(2)	1.375(2)	1.209(2)	1.430(2)
5-I	aminowa	1.324(2)	1.332(3)	1.369(3)	1.229(3)	1.414(3)
		1.314(2)	1.331(3)	1.367(3)	1.226(2)	1.424(2)
5-II	aminowa	1.326(2)	1.329(2)	1.369(2)	1.230(2)	1.412(2)
5-III	aminowa	1.316(2)	1.333(2)	1.373(2)	1.223(2)	1.415(2)
6	aminowa	1.323(3)	1.318(3)	1.363(3)	1.224(3)	1.423(3)
7	aminowa	1.324(3)	1.324(2)	1.362(3)	1.227(2)	1.413(2)
		1.37(3)		1.37(2)	1.23(2)	
8	aminowa	1.327(2)	1.325(2)	1.376(2)	1.219(2)	1.420(2)
9	iminowa	1.394(3)	1.275(4)	1.369(4)	1.220(3)	1.429(3)
		1.378(3)	1.275(4)	1.371(4)	1.213(3)	1.427(3)
10	iminowa	1.380(2)	1.279(2)	1.370(2)	1.214(2)	1.422(2)
		1.380(2)	1.279(2)	1.368(2)	1.214(2)	1.419(2)
11	aminowa	1.316(14)	1.350(14)	1.375(14)	1.220(13)	1.404(14)
		1.319(14)	1.341(14)	1.376(14)	1.224(14)	1.402(14)
12	iminowa	1.378(2)	1.277(2)	1.370(2)	1.212(2)	1.430(2)
13	aminowa	1.328(2)	1.327(2)	1.380(2)	1.219(2)	1.427(2)
14	aminowa	1.323(3)	1.324(3)	1.376(3)	1.213(3)	1.428(2)
15	aminowa	1.314(6)	1.325(6)	1.354(7)	1.235(6)	1.404(6)
		1.313(6)	1.332(6)	1.364(7)	1.229(6)	1.413(6)

Poczynione obserwacje pozostają w zgodzie z wynikami analizy długości wiązań C2–N3 i C2–N6 w strukturach pochodnych 2-amino- i 2-imino-1,3-tiazolidyn-4-onu zdeponowanych w Crystal Structural Database (Rozdział 6.1). Przyczyną znacznych różnic długości wiązań C2–N3 i C2–N6, obserwowanych u form tautomerycznych aminowej i iminowej w grupie badanych związków **1–15**, jest obecność w pierścieniu heterocyklicznym grupy karbonylowej (C4=O). Grupa ta w cząsteczkach występujących w formie tautomerycznej aminowej wzmacnia efekt mezomeryczny w układzie amidynowym, zaś w cząsteczkach występujących w formie iminowej efekt mezomeryczny osłabia. Dzieje się tak, ponieważ w pierwszym przypadku kierunki przepływu π -elektronów w obrębie grupy amidowej (O=C4–N3) i w układzie amidynowym (N3=C2–N6) są zbieżne, zaś drugim przypadku kierunki przepływu π -elektronów w wymienionych grupach są przeciwne (Rysunek 6.2.36). Obserwacja różnych długości wiązań C2–N3 i C2–N6 u form tautomerycznych aminowej i iminowej pozwala

wykorzystać te parametry geometryczne w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej w badanej grupie związków.



Rysunek 6.2.36 Efekt mezomeryczny w formie tautomerycznej aminowej i formie iminowej cząsteczki pochodnych 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu

Tabela 6.2.17 Kąty torsyjne S1-C2-N6-C7 i kąty dwuścienne pomiędzy średnimi płaszczyznami układu tiazolidynonu i fenyłowego (Thi / Ph) z podziałem na struktury płaskie i niepłaskie

cząsteczki w przybliżeniu płaskie związek	S1-C2-N6-C7 (°)		Thi / Ph (°)	
	cząst. A	cząst. B	cząst. A	cząst. B
1	4.2(2) -14.7(3)	-	11.68(11) 27.4(4)	-
2	-177.79(10)	-	6.59(6)	-
3	178.24(11)	-	2.68(7)	-
5-I	-179.17(16)	178.65(15)	6.02(9)	12.66(12)
5-II	179.00(13)	-	13.64(8)	-
5-III	-174.86(12)	-	4.25(7)	-
6	179.27(16)	-	4.90(10)	-
7	177.57(13) -165.4(3)	-	17.9(7) 12.2(7)	-
11	-178.7(13)	178.7(13)	4.6(7)	6.5(7)
15	174.8(4)	178.0(4)	10.1(2)	10.6(3)

Tabela 6.2.17 cd

cząsteczki zdecydowanie niepłaskie	S1-C2-N6-C7 (°)		Thi / Ph (°)	
	cząst. A	cząst. B	cząst. A	cząst. B
4	-6.1(2)		64.22(7)	
8	2.43(12)		59.05(4)	
9	0.1(4)	3.8(4)	78.06(14)	87.55(15)
10	7.89(17)	5.25(17)	74.03(6)	64.40(6)
12	-6.71(18) -19.4(4)		63.43(4) 79.1(2)	
13	-6.56(15)		49.15(5)	
13	5.9(2)		50.17(8)	
14	-6.4(3)		50.22(9)	

Znalezione odległości międzyatomowe N3–C4 w grupie amidowej związków **4, 9, 10, 12** (forma tautomeryczna iminowa) i karbonyloiminowej związków **1–3, 5-I–5-III, 6–8, 11, 13–15** (forma tautomeryczna aminowa) są porównywalne (Tabela 6.2.16). Jednocześnie wyliczona dla nich średnia wartość 1.373(3) Å jest wydłużona w porównaniu z literaturową wartością wiązania C–N [1.331(2) Å] dla drugorzędowej grupy amidowej [O=C–N(H)] układu γ -laktamowego (Allen i in., 1987) o około 0.04 Å.

Obecność wiązania podwójnego C2–N6 w związkach **4, 9, 10 i 12** sprawia, że związki te ulegają zjawisku izomerii geometrycznej *E/Z*. Badania strukturalne wykazały, że w kryształach przyjmują one tylko jedną konfigurację, to jest *Z*. (kąty torsyjne S1–C2–N6–C7, Tabela 6.2.17). Obserwowane u pozostałych badanych związków (**1–3, 5–8, 11, 13–15**) znaczne skrócenie formalnie pojedynczego wiązania C2–N6 powoduje również wyhamowanie rotacji fragmentów cząsteczki wokół tego wiązania. W efekcie cząsteczki przyjmują tylko dwie konformacje synperiplanarną (**1, 8, 13–15**) i antyperiplanarną (**2, 3, 5-I–5-III, 6, 11, 15**).

Warto zauważyć, iż cząsteczki związków **2, 3, 5-I–5-III, 6, 7, 11, 15** o konformacji antyperiplanarnej są w przybliżeniu płaskie (Tabela 6.2.17). Podczas gdy wśród związków o konformacji synperiplanarnej tylko w cząsteczkach związku **1** układy cykliczne tworzą kąt dwuścienny zbliżony do tych odnotowanych dla związków o konformacji antyperiplanarnej. W pozostałych przypadkach, obejmujących zarówno związki o konformacji synperiplanarnej, jak i konfiguracji *Z*, kąty dwuścienne pomiędzy średnimi płaszczyznami układu tiazolidynonu i fenyłowego przyjmują wartości zawierające się w szerokim zakresie wartości 49.1 – 87.6° (Tabela 6.2.17). Mimo różnego wzajemnego ustawienia układów pierścieniowych, długości wiązań N6–C7 związkach **1–15** wykazują porównywalne wartości, które obejmują wąski zakres od 1.40 do 1.43 Å (Tabela 6.2.16).

Badania rentgenograficzne wykazały, że konformacja antyperiplanarna cząsteczek, typowa dla formy tautomerycznej aminowej, sprzyja tworzeniu się w kryształach wiązań wodorowych typu N–H···O z udziałem atomu tlenu grupy karbonylowej (typowego akceptora protonu). Wiązania te można wykorzystać obok długości wiązań C2–N3 i C2–N6 w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej. W kryształach związków, których cząsteczki wykazują konformację synperiplanarną oraz konfigurację *Z*, występują wiązania wodorowe typu N–H···N, w których biorą udział obydwa atomy azotu

N3 i N6 układu amidynowego. Wiązania wodorowe tego typu są nieprzydatne w analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej, ponieważ każdy z atomów azotu może pełnić rolę zarówno donora, jak i akceptora protonu. Ponadto wiązania typu N–H···N wzmacniają efekt rezonansu występujący w obszarze układu amidynowego.

W grupie czterech związków (**1**, **7**, **12**, **15**) posiadających w pozycji C5 podstawnik R (CH₂CH₂OH, CH₃), u trzech (**1**, **7**, **12**) stwierdzono nieuporządkowanie fragmentu cząsteczki, obejmującego atom C5 i jego bliskie otoczenie (Rysunek 6.1.1, Rysunek 6.2.15, Rysunek 6.2.27). Badania wykazały, że przyczyną nieuporządkowania jest obecność w asymetrycznej części różnych komórek elementarnych alternatywnych form enancjomerycznych *R* lub *S* związku. Warto dodać, że udział formy chiralnej *S* w badanych kryształach oscyluje w pobliżu 10%.

W przypadku związków **13** i **14** z atomem chloru i bromu w cząsteczce stwierdzono daleko idące podobieństwo geometrii cząsteczek i sieci kryształu. Stopień podobieństwa określono za pomocą ilościowych indeksów izostrukuralności (Rozdział 6.5, Tabela 6.5.1) i przedstawiono na rysunkach 6.5.9 i 6.5.10. Podobne motywy upakowania odnotowano również dla pary związków **2** i **6**. (Tabela 6.5.1, Rysunek 6.5.10 i Rysunek 6.5.11), mimo znacznych różnic w wielkości cząsteczek tych związków oraz wartości parametrów komórek elementarnych.

Krystalizacja związku **5** z trzech różnych rozpuszczalników (metanolu, izopropanolu i dimetyloformamidu) pozwala otrzymać jego trzy formy polimorficzne (**5-I**, **5-II** i **5-III**). Z analizy rentgenograficznej wynika, że związek krystalizuje z wymienionych rozpuszczalników w układzie krystalograficznym jednoskośnym, przy czym kryształy otrzymane z metanolu i dimetyloformamidu (DMF) (polimorfy **5-I** i **5-III**) należą do grupy przestrzennej centrosymetrycznej *P2₁/c*, natomiast kryształy, które otrzymano z izopropanolu należą do grupy niecentrosymetrycznej *P2₁* (polimorf **5-II**). W przypadku polimorfów **5-I** i **5-III** komórki elementarne różnią się wielkością i kształtem. Część asymetryczna komórki kryształu **5-I** zawiera dwie symetrycznie niezależne cząsteczki, zaś część asymetryczna komórki kryształu **5-III** tylko jedną, co sprawia, że komórka elementarna kryształu **5-I** jest dwukrotnie większa od tej należącej do **5-III**. Kryształy polimorfu **5-II** otrzymanego z izopropanolu w odróżnieniu od kryształów polimorfów **5-I** i **5-III** nie posiadają centrum symetrii, dlatego też komórka elementarna zawiera tylko dwie cząsteczki. W kryształach polimorfów **5-II** i **5-III** cząsteczki układają się względem

siebie naprzemiennie, zaś w kryształach polimorfu **5-I** parami naprzemiennie. We wszystkich przypadkach sposób upakowania cząsteczek w kryształach przypomina motyw choinkowy. Cząsteczki w kryształach trzech polimorfów są w przybliżeniu płaskie, jednocześnie wiązania S1–C2 i N6–C7 przyjmują względem siebie konformację antyperiplanarną (*ap*). Dlatego też mimo wielopostaciowości związku **5**, we wszystkich kryształach podstawowym czynnikiem kształtującym sposób upakowania cząsteczek w kryształach są klasyczne wiązania wodorowe N6–H6···O15ⁱ, łączące cząsteczki w łańcuchy, które w sieci kryształu **5-II** i **5-III** narastają wzdłuż kierunku *x*, w kryształach **5-I** wzdłuż kierunku *y*. W kryształach **5-I** niezależne cząsteczki A i B tworzą za pomocą wymienionych wiązań wodorowych dwa rodzaje łańcuchów, to jest łańcuchy cząsteczek A i łańcuchy cząsteczek B.

6.3. Program CENTROMK

Rozstrzygnięcia odnoszące się do obecności centrum symetrii lub jego braku w strukturze krystalicznej dokonuje się przez porównanie rozkładu znormalizowanego czynnika struktury (Rozdział 3.3.3), wyliczonego na podstawie danych doświadczalnych z rozkładami asymptotycznymi (teoretycznymi). Rzadko porównuje się wprost funkcje gęstości prawdopodobieństwa lub dystrybuanty tych rozkładów. Częściej korzysta się z odpowiednich wartości średnich lub innych kryteriów zależnych od znormalizowanego czynnika struktury. W analizie powszechnie stosowane są średnie $\langle |E| \rangle$ lub $\langle |E^2 - 1| \rangle$. Wartości tych kryteriów porównywane są z wartościami analogicznych kryteriów dla rozkładów teoretycznych. W przypadku zastosowania większej liczby kryteriów, wnioskowanie o istnieniu centrum symetrii w kryształach przeprowadza się na zasadzie konsensusu. Ponieważ jednak stopień wiarygodności poszczególnych kryteriów jest różny, wnioskowanie na zasadzie konsensusu bywa czasami błędne. W literaturze przedmiotu brak prac poświęconych badaniom wiarygodności kryteriów powszechnie stosowanych, które to badania byłyby prowadzone na dużych zbiorach danych eksperymentalnych. Przez wiarygodność rozumie się prawdopodobieństwo popełnienia błędu wyboru nieprawidłowej grupy przestrzennej.

W niniejszym rozdziale opisano program CENTROMK wykorzystujący rozkłady dokładne (Rozdział 3.3.4) do predykcji występowania centrum symetrii w kryształach. W dalszej części przedstawiono prawdopodobieństwo popełnienia błędu wyboru centro-

i niecentrosymetryczności grupy przestrzennej za pomocą najbardziej popularnych kryteriów wyboru. Prawdopodobieństwo to zostało wyliczone na zbiorze 5265 struktur zdeponowanych w bazie danych krystalograficznych COD. Program wraz z metodologią w nim stosowaną oraz wyniki testowania wiarygodności statystyk został opublikowany w czasopiśmie naukowym o zasięgu międzynarodowym *Journal of Applied Crystallography* (Kowiel, 2013).

6.3.1. Program CENTROMK

Program CENTROMK jest pierwszym programem wykorzystującym rozkłady dokładne w przewidywaniu występowania centrum symetrii w kryształach. Rozkłady te są szczególnie cenne, gdy w strukturze krystalicznej znajdują się „ciężkie” atomy. Program oblicza znormalizowany czynnik struktury i wyświetla histogram, nieuwzględniany w większości pakietów (Rysunek 6.3.2). Histogram wylicza dla znormalizowanego czynnika struktury, uzyskanego na podstawie czynników struktury F_{obs} , F_{calc} lub czynników struktury dla teoretycznego modelu o atomach punktowych. Informacje o komórce program CENTROMK wczytuje z plików w formacie cif, ins lub p4p, natomiast dane o czynnikach struktury z pliku .hkl w formacie shelx. Słabym refleksom o wartości mniejszej niż $k \times \sigma(F)$ program przypisuje wartość zero. Domyślną wartość stałej k można zmieniać w pliku „parametry programu”. Nowo opracowane narzędzie CENTROMK wyznacza dokładne rozkłady znormalizowanego czynnika struktury dla odpowiadających sobie grup przestrzennych centrosymetrycznych i niecentrosymetrycznych oraz wylicza wartości zarówno kryteriów $\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2 - 1| \rangle$, $p(|E| > 2)$ powszechnie stosowanych, jak i kryteriów nowo wprowadzonych przez autora, to jest $p(|E| < 1/4)^4$ oraz parametr dopasowania histogramu do krzywych teoretycznych R . To ostatnie kryterium określa dopasowanie funkcji gęstości prawdopodobieństwa do odpowiednio przeskalowanego histogramu i wyraża się wzorem:

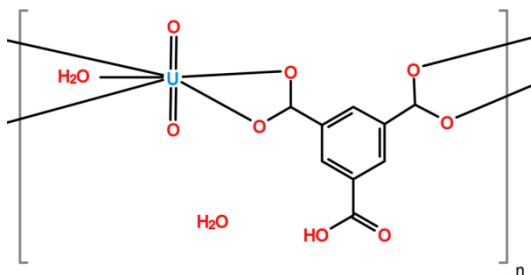
$$R = \sqrt{\frac{\sum_i (n_i - m_i)^2}{\sum_i n_i^2}}, \quad (6.3.1)$$

⁴ Czytaj: prawdopodobieństwo, że $|E| < 1/4$

gdzie n_i to prawdopodobieństwo obserwacji danych doświadczalnych, zaś m_i prawdopodobieństwo obserwacji danych teoretycznych w i -tym przedziale histogramu ($x_{i-1} < |E| < x_i$).

Rozkłady w przedziale $0 < |E| < 1/4$ są istotnie różne dla grup centrosymetrycznych i niecentrosymetrycznych i, co równie ważne, obecność atomów „ciężkich” w strukturze nie wprowadza znaczącej zmiany do ich wartości. Obydwie te właściwości zadecydowały, że zaproponowano parametr $p(|E| < 1/4)$ jako dobre kryterium predykcji grupy przestrzennej. W rozdziale „Analiza wiarygodności kryteriów” pokazano, że kryteria $p(|E| < 1/4)$ i R zmniejszają prawie dwa razy prawdopodobieństwo popełnienia błędu wyboru w porównaniu z powszechnie stosowanymi kryteriami $\langle |E| \rangle$, $\langle |E|^2 - 1 \rangle$. Program pomaga użytkownikowi w wyborze grupy przestrzennej przez podkreślenie wartości kryteriów dla rozkładów dokładnych, które są bliższe wartościom kryteriów dla danych doświadczalnych.

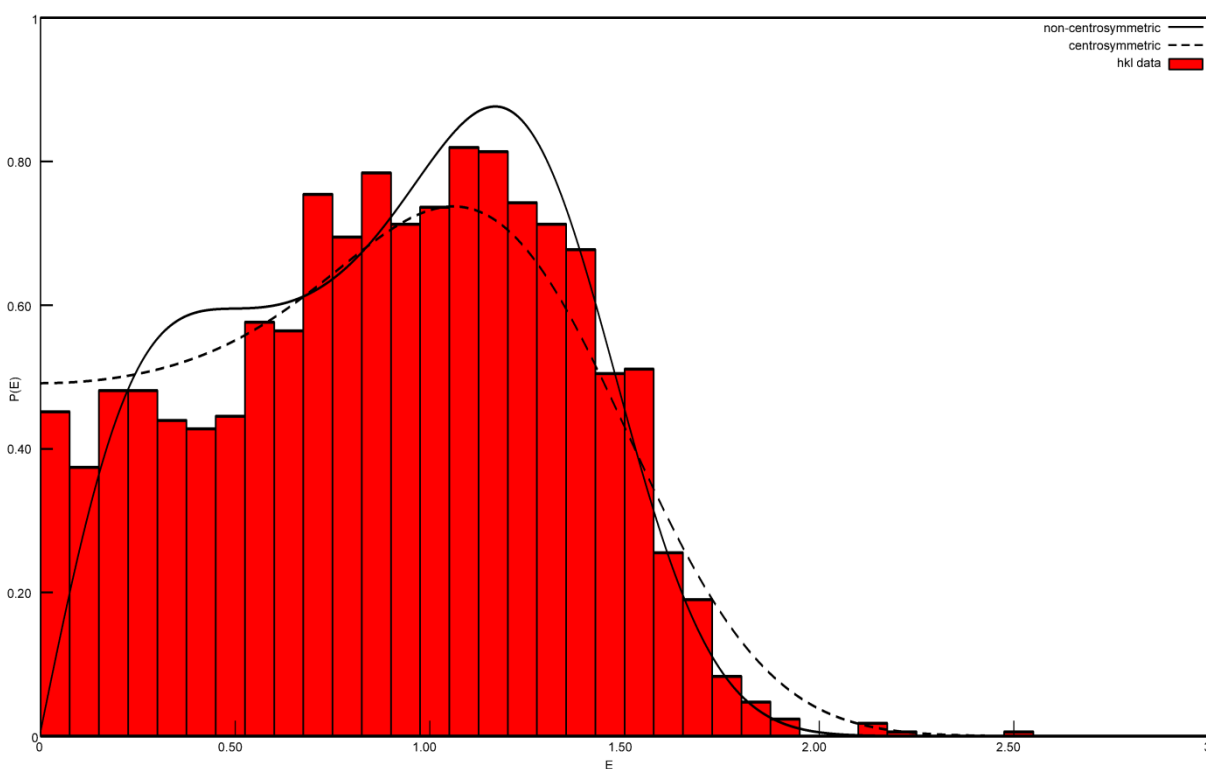
Histogramy znormalizowanego czynnika struktury są pomocne w przypadkach problematycznych, najczęściej w określaniu obecności lub braku centrum symetrii w strukturach z atomami „ciężkimi”. Bowiem w takich przypadkach wartości niektórych kryteriów mogą wprowadzać w błąd. Za przykład niech posłuży zdeponowana w bazie CSD struktura kompleksu metaloorganicznego o kodzie identyfikacyjnym ETEJOC z jednym atomem uranu w części asymetrycznej komórki elementarnej (Rysunek 6.3.1) (Allen, 2002; Borkowski i Cahill, 2004).



Rysunek 6.3.1 Wzór związku oznaczonego kodem identyfikacyjnym ETEJOC (Borkowski, Cahill, 2004); Allen, 2002

Struktura zawiera ponadto dziewięć atomów węgla oraz dziesięć atomów tlenu ($C_9H_8O_{10}U_1$). Jest zatem bardzo zróżnicowana pod względem liczby elektronów w atomach. Wartości statystyk modułu znormalizowanego czynnika struktury $|E|$ przedstawia tabela 6.3.1, zaś histogram znormalizowanego czynnika struktury rysunek 6.3.2 (kolor czerwony). Zauważmy, że wykres gęstości prawdopodobieństwa bardzo

odbiega od wykresów dla rozkładów asymptotycznych (Rysunek 3.3.1). Widoczne jest na przykład maksimum w okolicy $|E|=1.25$, niewystępujące w rozkładach asymptotycznych. Również wartości kryteriów $\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2-1| \rangle$ odbiegają znacząco od wartości tych samych kryteriów dla rozkładów asymptotycznych (Tabela 6.3.1). Znalezione wartości $\langle |E| \rangle=0.892$ i $\langle |E^2-1| \rangle=0.671$ są bliższe rozkładowi asymptotycznemu dla grupy $P1$ o wartościach średnich $\langle |E| \rangle=0.886$ i $\langle |E^2-1| \rangle=0.736$. Różnice spowodowane są obecnością atomu uranu w strukturze. Oparcie się wyłącznie na kryteriach wymienionych wyżej nie pozwala zatem na dokonanie rozstrzygnięcia, może nawet wprowadzić w błąd. Dopiero zastosowanie rozkładów dokładnych wyprowadzonych przez Shmueli (Rozdział 3.3.4) umożliwi wyciągnięcie jednoznacznych prawidłowych wniosków. W programie można dokonać rozstrzygnięcia przez porównanie kryteriów wyboru ze średnimi rozkładów dokładnych lub przez porównanie wykresów. Ostatecznie struktura ETEJOC została rozwiązana i udokładniona w grupie przestrzennej centrosymetrycznej $P\bar{1}$, co potwierdza słuszność predykcji dokonanych za pomocy rozkładu dokładnego.



Rysunek 6.3.2 Histogram znormalizowanego czynnika struktury dla związku o składzie atomowym $C_9H_8O_{10}U_1$ ETEJOC, (Borkowski i Cahill, 2004). Teoretyczne dokładne rozkłady znormalizowanego czynnika struktury $|E|$ dla składu atomowego $C_9H_8O_{10}U_1$ w grupie $P1$ (linie przerywana) i $P\bar{1}$ (linia ciągła)

Tabela 6.3.1 Wartości statystyk dla struktury ETEJOC oraz wartości teoretyczne dla rozkładów dokładnych znormalizowanego czynnika struktury $|E|$ (uwzględniających rodzaj atomów w strukturze)

	Dane doświadczalne (ETEJOC)	Rozkład dokładny dla grupy $P\bar{1}$ i $C_9 H_8 O_{10} U_1$	Rozkład dokładny dla grupy $P1$ i $C_9 H_8 O_{10} U_1$
$\langle E \rangle$	0,892	0,875	0,903
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0,671	0,719	0,645
$p(E > 2)$	0,22%	0,45%	0,04%
$p(E < 1/4)$	11,0%	12,39%	7,94%

6.3.2. Analiza wiarygodności kryteriów

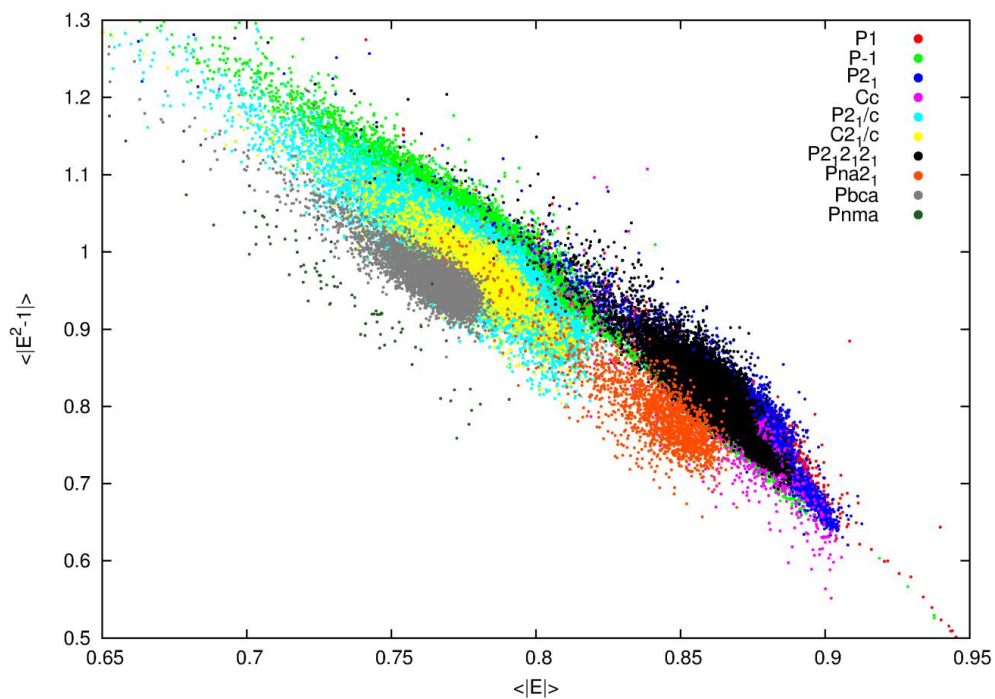
Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, dotychczas nie określono, które kryteria są najbardziej wiarygodne, czyli które dają najmniejsze prawdopodobieństwo popełnienia błędu predykcji. Poniżej przedstawione zostaną wyniki analizy statystycznej na podstawie bazy danych struktur krystalicznych. Tego rodzaju analiza wykonywana jest po raz pierwszy.

W celu zbadania w jakich przedziałach zawierają się najczęściej wartości średnie $\langle |E| \rangle$ oraz $\langle |E|^2 - 1 \rangle$, przygotowano zestaw 97255 struktur z bazy CSD (Allen 2002) w najbardziej popularnych grupach przestrzennych centrosymetrycznych $P\bar{1}$, $P2_1/c$, $C2/c$, $Pbca$, $Pnma$ oraz grupach przestrzennych niecentrosymetrycznych $P1$, $P2_1$, $P2_12_12_1$, Cc , $Pna2_1$. Dla każdej ze struktur, na podstawie obliczonego czynnika struktury F_{calc} , wyliczono znormalizowany czynnik struktury E_{calc} i jego wartości średnie $\langle |E| \rangle$ i $\langle |E|^2 - 1 \rangle$. Wyniki zostały przedstawione na rysunku 6.3.3. Diagram przedstawia zależność $\langle |E|^2 - 1 \rangle$ od $\langle |E| \rangle$. Każdy punkt reprezentuje inną strukturę z testowanego zbioru. Struktury należące do poszczególnych grup przestrzennych zostały zaznaczone różnymi kolorami. Rysunki 6.3.4 i 6.3.5 przedstawiają tę samą zależność w grupach $P1$ oraz $P\bar{1}$. Zauważyć można, że wartości statystyk są zależne od grupy przestrzennej i układają się wzdłuż przekątnej wykresu. Ponadto struktury z grup przestrzennych centrosymetrycznych grupują się w lewej górnej części wykresu, dla wartości $\langle |E| \rangle$ mniejszych od 0.82 oraz $\langle |E|^2 - 1 \rangle$ większych od 0.80. Natomiast struktury z grup przestrzennych niecentrosymetrycznych skupiają się w prawej dolnej części wykresu. Niestety obszary dla grup centro- i niecentrosymetrycznych nakładają się na siebie (Rysunek 6.3.3, Rysunek 6.3.4, Rysunek 6.3.5). Oznacza to, że istnieją takie struktury rozwiązane w niecentrosymetrycznej grupie $P1$, dla których średnie znormalizowanego czynnika struktury przyjmują wartości typowe dla grup przestrzennych z centrum symetrii. Taki

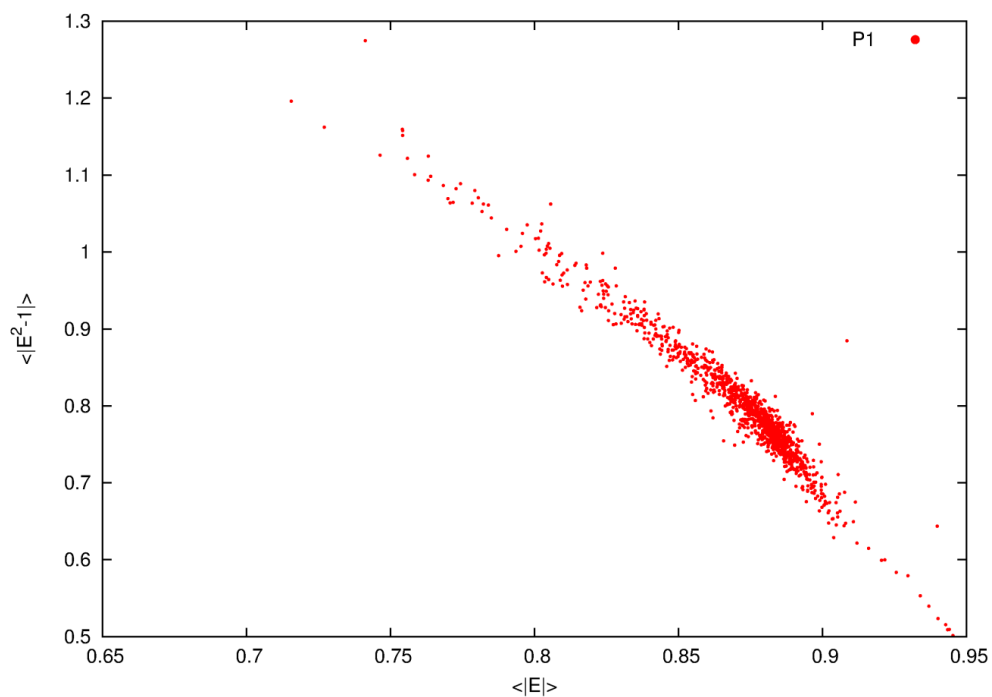
przypadek może się pojawić, gdy jeden lub kilka podstawników łamie symetrię i powoduje zanik centrum symetrii w kryształach, gdy tymczasem pozostały fragment cząsteczki zachowuje ten element symetrii.

Inny przykład dotyczy struktury kryształu określonej w bazie CSD kodem identyfikacyjnym ETEJOC, która przynależy do grupy przestrzennej centrosymetrycznej, jednakże obecność w kryształach atomów o dużej liczbie elektronów, zaburza rozkład znormalizowanego czynnika struktury, tak że uzyskane wartości średnich wskazują nie na strukturę centro- lecz niecentrosymetryczną (Tabela 6.3.1). Wartości kryteriów ulegają również znacznej zmianie, gdy atomy w strukturze kryształu znajdują się w pozycjach specjalnych. Dlatego ustalenie granicy (prostej) rozdzielającej poszczególne obszary nie jest możliwe (Rysunek 6.3.3 – Rysunek 6.3.5).

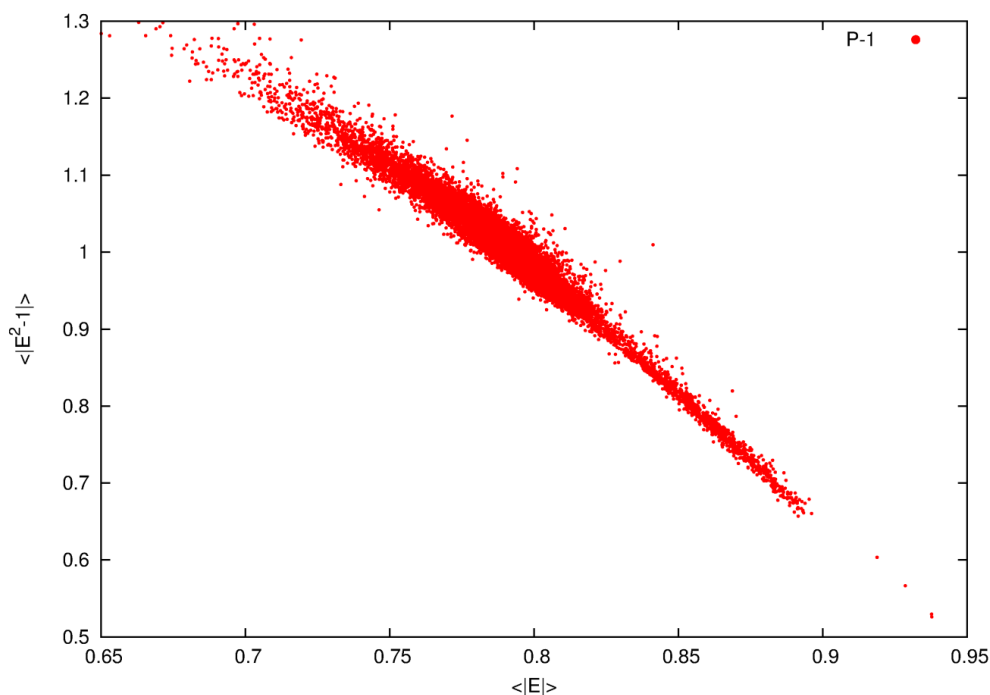
W celu lepszego poznania wpływu „ciężkiego” atomu na wartość kryteriów wyboru, w Tabeli 6.3.2 i 6.3.3 zebrano wyniki prób predykcji występowania lub braku centrum symetrii w kryształach na podstawie znormalizowanego czynnika struktury, obliczonego z wartości czynników struktury obserwowanych F_{obs} . Zbiory czynników struktury zostały zaczerpnięte z bazy danych COD (Crystallographic Open Database) (Gražulis i in., 2012), ponieważ w przeciwieństwie do bazy CSD umożliwia ona łatwy do nich dostęp. Baza COD w 2013 roku posiadała 41818 struktur zawierających zdeponowane czynniki struktury F_{obs} . Z tego zbioru wytypowano 5265 struktur posiadających przynajmniej jeden atom o liczbie atomowej równej lub większej 30. Modele struktur zbioru testowego musiały charakteryzować się dobrą jakością, to znaczy podczas walidacji programem checkCIF nie mogły powodować błędów kategorii A.



Rysunek 6.3.3 Zależność $\langle |E^{-1}| \rangle$ od $\langle |E| \rangle$ dla 97255 struktur z bazy CSD w wybranych grupach przestrzennych



Rysunek 6.3.4 Zależność $\langle |E^{-1}| \rangle$ od $\langle |E| \rangle$ dla wybranych struktur z bazy CSD z grupy przestrzennej P1



Rysunek 6.3.5 Zależność $\langle |E^2-1| \rangle$ od $\langle |E| \rangle$ dla wybranych struktur z bazy CSD z grupy przestrzennej P-1

Tabela 6.3.2 Procent błędów predykcji występowania lub braku występowania centrum symetrii w strukturze krystalicznej na podstawie kryteriów $\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2-1| \rangle$, $p(|E|>2)$, $p(|E|<1/4)$ i funkcji R. Wyniki dla znormalizowanego czynnika struktury na podstawie czynników F_{obs} przy użyciu rozkładów asymptotycznych dla struktur krystalicznych o przynajmniej jednym atomie o liczbie elektronów większej lub równej 30

	Liczba struktur	$\langle E \rangle$	$\langle E^2-1 \rangle$	$p(E >2)$	$p(E <1/4)$	R
Grupy przestrzenne z centrum symetrii	4539	18,55%	18,70%	37,50%	12,18%	11,65%
Grupy przestrzenne bez centrum symetrii	726	14,19%	18,60%	13,91%	15,84%	19,56%
Wszystkie grupy przestrzenne	5265	17,95%	18,69%	34,25%	12,69%	12,74%

Tabela 6.3.3 Procent błędów predykcji występowania lub braku występowania centrum symetrii w strukturze krystalicznej na podstawie kryteriów $\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2-1| \rangle$, $p(|E|>2)$, $p(|E|<1/4)$ i funkcji R. Wyniki dla znormalizowanego czynnika struktury na podstawie czynników F_{obs} przy użyciu rozkładów dokładnych dla struktur krystalicznych o przynajmniej jednym atomie o liczbie elektronów większej lub równej 30

	Liczba struktur	$\langle E \rangle$	$\langle E^2-1 \rangle$	$p(E >2)$	$p(E <1/4)$	R
Grupy przestrzenne z centrum symetrii	4539	10,84%	10,35%	19,19%	4,96%	5,51%
Grupy przestrzenne bez centrum symetrii	726	9,92%	13,09%	12,81%	12,12%	14,05%
Wszystkie grupy przestrzenne	5265	10,71%	10,73%	18,31%	5,94%	6,69%

Dla wybranych struktur predykcja wykonywana była na podstawie wartości kryteriów $\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2 - 1| \rangle$, $p(|E| > 2)$, $p(|E| < 1/4)$ i dodatkowo parametru R w odniesieniu do wartości teoretycznych z rozkładu asymptotycznego i wyliczonych dla rozkładów dokładnych grup przestrzennych centro- i niecentrosymetrycznych. Z wyników zebranych w tabeli 6.3.2 dla struktur z „ciężkim” atomem wynika, że najmniej dokładnym kryterium wyboru jest $p(|E| > 2)$. Kryterium to wykazywało prawdopodobieństwo błędu na poziomie 35%(!) Dlatego sugeruje się rezygnację ze stosowania tego kryterium w tego rodzaju przypadkach. Najbardziej popularne statystyki dla struktur z „ciężkim” atomem $\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2 - 1| \rangle$ dają prawdopodobieństwo popełnienia błędu na poziomie 18%. Dla nowo zaproponowanych kryteriów $p(|E| < 1/4)$ i parametru R prawdopodobieństwo popełnienia błędu jest jeszcze niższe, bo kształtuje się na poziomie około 13%. Po zastosowaniu programu CENTROMK uwzględniającego rozkłady dokładne, dla wszystkich statystyk (kryteriów) odnotowano zmniejszenie prawdopodobieństwa popełnienia błędu predykcji o połowę w stosunku do rozkładów asymptotycznych (Tabela 6.3.3). Prawdopodobieństwo popełnienia błędu przy użyciu kryteriów $\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2 - 1| \rangle$ wyniosło 11%, co jest lepszym wynikiem nawet aniżeli zastosowanie nowych kryteriów $p(|E| < 1/4)$ i R dla rozkładów asymptotycznych. Zastosowanie nowych kryteriów oraz dodatkowo uwzględnienie rozkładów dokładnych pozwala obniżyć prawdopodobieństwo popełnienia błędu predykcji nawet do poziomu około 6%. W przypadku braku „ciężkich” atomów prawdopodobieństwo popełnienia błędu maleje, dlatego też korzyści z użycia rozkładów dokładnych również maleją. Niezależnie jednak od preferowanego podejścia zaleca się używanie statystyk $p(|E| < 1/4)$, R , a w przypadku ich braku posługiwanie się wartością $\langle |E| \rangle$. Nie zaleca się stosowania średniej $\langle |E^2 - 1| \rangle$, ponieważ zbyt często błędnie sugeruje, zwłaszcza dla związków bez „ciężkich” atomów, wybór grupy przestrzennej centrosymetrycznej.

6.4. Program ACHESYM

Program ACHESYM wraz z metodologią został opublikowany w czasopiśmie naukowym *Acta Crystallographica, Section D* (Kowiel i in., 2014). Jest on pierwszym narzędziem wykorzystującym koncepcję komórki anti-Cheshire do standaryzacji położień cząsteczek w komórce elementarnej (Rozdział 3.8). Program ma ułatwić analizę porównawczą struktur makromolekularnych, zdeponowanych w bazie PDB.

Przeprowadzenie standaryzacji składa się z dwóch podstawowych kroków.

Krok 1: W przypadku, gdy model struktury składa się z dwóch lub większej liczby cząsteczek (łańcuchów białka), należy dokonać przekształcenia wzajemnego położenia cząsteczek tak, aby tworzyły one jak najbardziej zwarty aglomerat.

Krok 2: Znalezienie takiego opisu modelu struktury, dla którego „środek ciężkości” aglomeratu będzie znajdował się w wybranej asymetrycznej części komórki anti-Cheshire.

Program jest dostępny pod adresem <http://achesym.ibch.poznan.pl>

6.4.1. Wyznaczenie zwartego aglomeratu

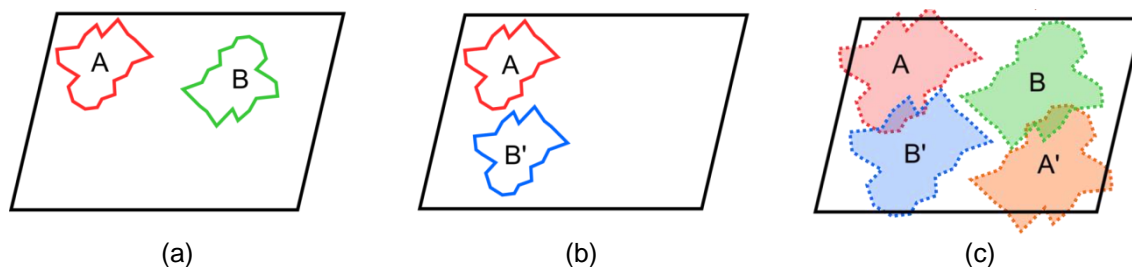
Zdefiniowanie zwartego aglomeratu jest trudne chociażby dlatego, że termin „zwarty” można rozumieć na wiele sposobów. Może on oznaczać na przykład zbiór cząsteczek

- zajmujący przestrzeń o kształcie zbliżonym do kulistego,
- w którym środki ciężkości cząsteczek znajdują się jak najbliżej siebie,
- dla którego wariancja współrzędnych atomów jest najmniejsza,
- w którym energia oddziaływań międzycząsteczkowych jest największa,
- tworzący oligomery występujące naturalnie w roztworach.

Każda z powyższych definicji wymaga innego podejścia (algorytmu). W ramach programu ACHESYM zdecydowano się na jeszcze inne podejście, to jest takie, w którym zwarty aglomerat rozumiany jest jako zbiór cząsteczek, dla którego suma objętości wspólnej par cząsteczek jest największa. Przez objętość cząsteczki rozumie się objętość zbioru punktów, znajdujących się w odległości mniejszej lub równej r Å do przynajmniej jednego atomu cząsteczki. Atomy wodoru nie są brane pod uwagę. Ponieważ cząsteczki rozpuszczalnika mogą zniekształcać wyniki analizy, atomy o kodach HETATM również nie są brane pod uwagę w obliczeniach objętości danego łańcucha. Kodem HETATM oznacza się atomy cząsteczek rozpuszczalników, najczęściej wody i innych substancji niebiałkowych.

Cząsteczki posiadające dużą objętość wspólną powinny mieć również dużą powierzchnię styku. Podejście objętościowe pozwala też na proste wykrycie oligomerów w strukturze. Gdy wybrany punkt w przestrzeni należy do objętości wspólnej trzech cząsteczek, z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że w strukturze występuje trimer. Objętość łańcuchów w programie ACHESYM szacowana jest przez zliczanie punktów znajdujących się na siatce trójwymiarowej w odległości mniejszej niż r Å od

łańcucha. Przyjmuje się, że najbliższe punkty na siatce leżą w odległości d Å. Liczba wspólnych punktów na siatce, należąca do dwóch łańcuchów, określa wielkość objętości wspólnej. Liczba punktów pomnożona przez objętość sześcianu o boku d determinuje objętość łańcuchów i ich części wspólnej. Wraz ze wzrostem wielkości parametru d błąd oszacowania objętości cząsteczki zwiększa się. Natomiast wraz ze zmniejszaniem wielkości parametru d zwiększa się czas obliczeń. Gdy parametr r jest zbyt mały, kontakty międzycząsteczkowe nie zostaną wykryte z uwagi na brak objętości wspólnej. Optymalne wielkości parametrów r i d zostały dobrane metodą prób i błędów. Dla wartości r z zakresu 2.0 do 2.3 Å oraz d z zakresu 0.5 do 0.7 Å otrzymane wyniki są wystarczająco dokładne, a obliczenia trwają od kilkunastu sekund do kilkunastu minut.



Rysunek 6.4.1 Dwa alternatywne wybory położenia cząsteczek dimeru AB w grupie $P2(a,b)$. Schematyczne objętości cząsteczek A oraz B (x,y,z) oraz cząsteczek zależnych A' , B' ($1-x,y,1-z$) (c)

Podczas liczenia objętości wspólnych program różnicuje kontakty międzycząsteczkowe w ramach tych samych par łańcuchów o różnych względnych translacjach. Na przykład, jeżeli w grupie przestrzennej $P1$, łańcuchy A i B układają się w warstwę $ABAB$, to w obrębie warstwy można wyróżnić dwa różne kontakty $A:1555-B:1555$ i $B:1555-A:1655$. Ten ostatni jest równoważny kontaktowi $A:1555-B:1455$. Natomiast w grupie przestrzennej $P2$ dla pary łańcuchów A i B w obrębie jednej warstwy można wyróżnić cztery kontakty (Rysunek 6.4.1c). Symbolami A' , B' oznaczono cząsteczki zależne, przekształcone operacją symetrii $1-x,y,1-z$ (2). Przedstawione na rysunkach 6.4.1a,b dwa kontakty $A:1555-B:1555$ i $A:1555-B:2555$ występują w jednej i tej samej komórce elementarnej. Pozostałe dwa kontakty międzycząsteczkowe: $A:1555-B:1455$, $A:1555-B:2556$ obejmują natomiast obszar dwóch sąsiednich komórek. Wszystkie kontakty z udziałem cząsteczki oznaczonej A' są równoważne powyższymi czterem kontaktom. Na przykład kontakt $A2555-B1555$ jest równoważny kontaktowi $A1555-B2555$. Jeżeli objętość wspólna łańcuchów $A:1555$ i $B:2555$ jest największa (Rysunek 6.4.1c) to program wskaże te łańcuchy jako tworzące

najlepszy aglomerat. Program grupuje równoważne kontakty. Wybór aglomeratu budowany jest w oparciu o analizę sumy objętości kontaktów tego samego typu.

Do początkowego aglomeratu wybierana jest para łańcuchów o największej objętości wspólnej, do którego są następnie dołączane pozostałe łańcuchy metodą iteracyjną. W każdym kroku iteracji wybierany jest łańcuch charakteryzujący się największą objętością wspólną z aktualnie rozpatrywanym aglomeratem. Dlatego też w każdym kroku rodzaje kontaktu aglomeratu z pozostałymi łańcuchami i sumy ich objętości wymagają korekty. Iteracje wykonywane są tak długo, dopóki wszystkie łańcuchy nie zostaną przyłączone do aglomeratu.

W przypadku, gdy procedura automatycznego wyboru aglomeratu nie jest satysfakcjonująca, można w sposób manualny wskazać łańcuchy, które będą tworzyły nierozzerwalny element strukturalny.

6.4.2. Standaryzacja położenia aglomeratu

Po znalezieniu zwartego aglomeratu można przejść do standaryzacji położenia cząsteczek. Dla wszystkich atomów niewodorowych z łańcucha liczony jest „środek ciężkości”. Atomy o kodach HETATM nie są brane pod uwagę. „Środek ciężkości” łańcucha przekształcany jest przez jedną z możliwych operacji symetrii R w danej grupie przestrzennej i operację zmiany początku układu współrzędnych N . Wykonywana jest też dodatkowa translacja przesuująca „środek ciężkości” do komórki $0 \leq x, y, z < 1$. Gdy wzdłuż danego kierunku komórki elementarnej możliwa jest dowolna translacja, jak na przykład wzdłuż osi b w grupie $P2_1$, „środek ciężkości” przesuwany jest do punktu $\frac{1}{2}$. Stąd w grupie $P1$ „środek ciężkości” danej cząsteczki po standaryzacji występuje w położeniu $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$. Dla grup przestrzennych $P2_13$, $I2_13$, $P4_132$, $P4_332$ oraz $I4_332$ wybrany obszar anti-Cheshire leży częściowo poza obszarem $0 \leq x, y, z < 1$, dlatego w przypadku tych grup program rozpatruje dodatkową translację „środka ciężkości”. Po odnalezieniu właściwego przekształcenia, iloczyn macierzy przekształceń zapisywany jest w komentarzu pliku pdb.

Jeżeli macierze operacji symetrii podczas wyznaczania najlepszego, zwartego aglomeratu dla łańcucha ID oznaczymy przez R_{ID} , wektory translacji przez T_{ID} , macierze w kroku standaryzacji przez R i N , a wektor translacji do obszaru anti-Cheshire oznaczymy przez T_t to współrzędne atomu $P=XYZ$ przekształcane są w następujący sposób:

$$P' = R(N(R_{ID}P + T_{ID})) + T_t. \quad (6.4.1)$$

Wszystkie macierze są wyrażone we współrzędnych kartezjańskich. Tensor przemieszczeń drgających U_{ij} należy przekształcić tylko przez części rotacyjne macierzy przekształceń (T oznacza operację transponowania).

$$U_{ij}' = RNR_{ID} U_{ij} R_{ID}^T N^T R^T. \quad (6.4.2)$$

Początek układu tensorów TLS opisujących ruchy oscylacyjne grupy atomów przekształca się podobnie jak współrzędne atomów. Tensory translacji T , oscylacji L i ruchu śrubowego S przekształcają się analogicznie do tensora U_{ij} .

$$O' = R(N(R_{ID}O + T_{ID})) + T_t. \quad (6.4.3)$$

$$T' = RNR_{ID} TR_{ID}^T N^T R^T. \quad (6.4.4)$$

$$L' = RNR_{ID} LR_{ID}^T N^T R^T. \quad (6.4.5)$$

$$S' = RNR_{ID} SR_{ID}^T N^T R^T. \quad (6.4.6)$$

Współrzędne wcześniej pomijanych atomów z grupy HETATM, w końcowej fazie obliczeń przekształca się, korzystając z tych samych operacji macierzowych jak w przypadku atomów oznaczonych kodem ATOM. Gdy w danym łańcuchu brak jest atomów oznaczonych kodem ATOM, atomy z grupy HETATM nie są przekształcane. Współrzędne atomów wody oraz ligandów można również przekształcać metodami dostępnymi w ramach bazy PDB (Berman i in., 2000). Poszukiwanie najlepszego zwartego aglomeratu nie jest konieczne, gdy w pliku występuje tylko jeden łańcuch.

Macierz zmiany początku układu współrzędnych może spowodować konieczność poprawy indeksów hkl oraz faz. W takich przypadkach indeksy czynników struktury zmienia się za pomocą wzoru:

$$hkl' = N^{-1} hkl. \quad (6.4.7)$$

Z powodu dużej różnorodności informacji zapisanych w komentarzach pliku pdb (REMARK), odpowiednie wpisy powinny być uważnie sprawdzone i poprawione ręcznie.

6.4.3. Server ACHESYM

Strona główna serwera zaprezentowana jest na rysunku 6.4.2. Działanie programu zilustrowano poniżej na przykładzie dwóch struktur.

W strukturze o kodzie PDB 1QLQ (Czapinska, Otlewski, Krzywda, Sheldrick i Jaskólski, 2000) występuje tylko jedna, monomeryczna cząsteczka białka. Szukanie aglomeratu nie jest zatem konieczne. Serwer ACHESYM proponuje następujące macierze przekształceń w celu standaryzacji:

ACHESYM server

Add file

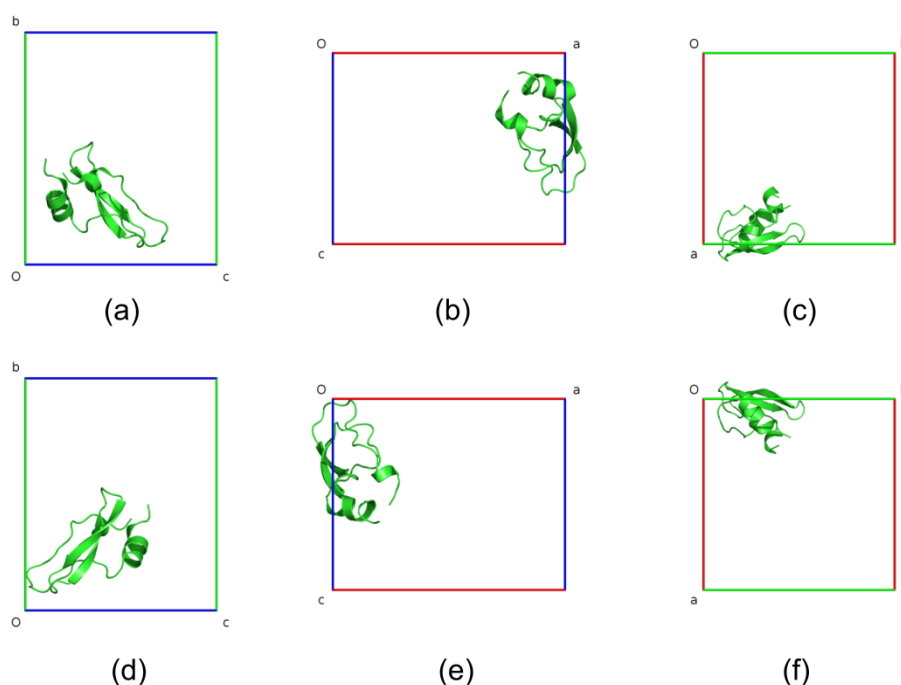
PDB file: Required
 Nie wybrano pliku.

Cif-sf file:
 Nie wybrano pliku.

Packing - Find the most compact assembly (with contacts analysis):

Submit

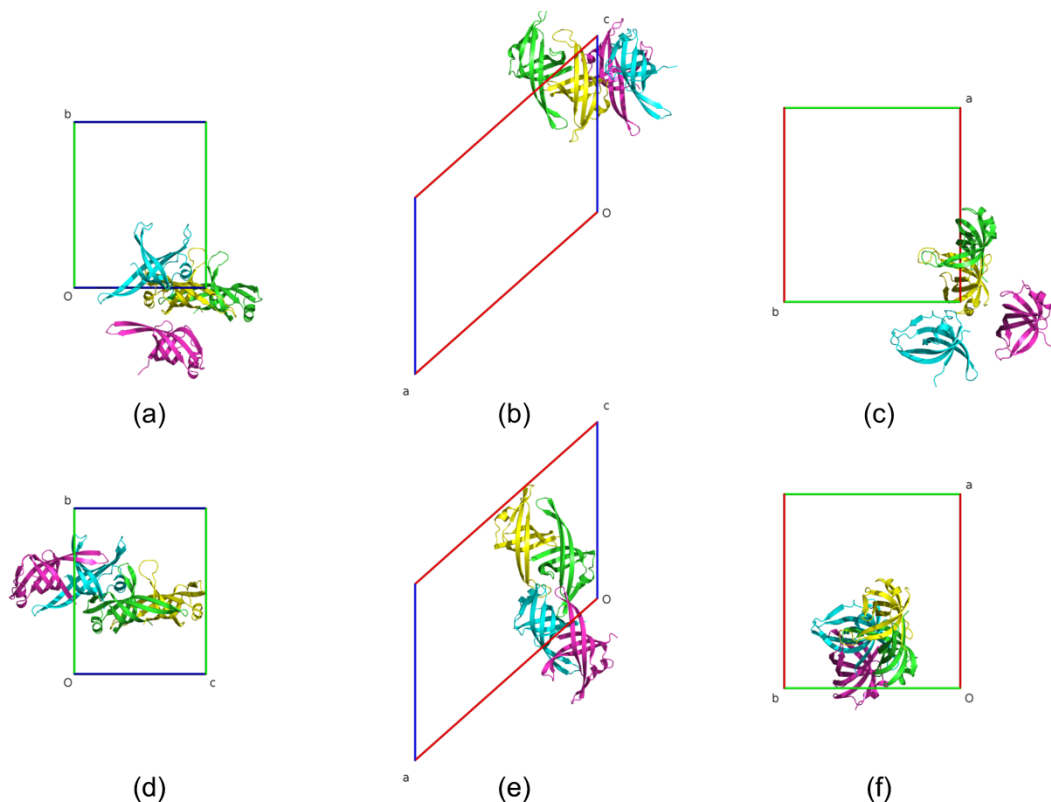
Rysunek 6.4.2 Strona główna serwera ACHESYM



Rysunek 6.4.3 Struktura 1QLQ przed (a-b) i po przekształceniu ACHESYM (d-f). Widok wzdłuż osi a (a,d), b (b,e) oraz c (c,f)

N: $x+1/2, y+1/2, z$
R: $-x+1/2, y+1/2, -z+3/4$
T: $1.0, -1.0, 0.0$

Po dokonaniu przekształceń, „środek ciężkości” obecny początkowo w położeniu (0.926, 0.262, 0.401) lokalizuje się w położeniu (0.074, 0.262, 0.349), tym samym znajduje się wewnątrz wybranej asymetrycznej części komórki anti-Cheshire [$0 \leq x \leq 1/4$, $x \leq y \leq 1/2-x$, $0 \leq z < 1/2$] (Rysunek 6.4.3). Położenie „środku ciężkości” określono we współrzędnych ułamkowych.



Rysunek 6.4.4 Struktura 1WOC przed (a-c) i po przekształceniu ACHESYM (d-f). Widok wzdłuż osi a (a,d), b (b,e) oraz c (c,f)

Przez analizę wizualną struktury o kodzie PDB 1WOC (Shioi i in., 2005) można stwierdzić, że struktura składa się z dimeru AD oraz dwóch niezależnych cząsteczek B i C. Jednocześnie stwierdza się, że cząsteczki B i C można przekształcić tak, aby tworzyły dimer podobny do dimeru AD. Dimer BC może być wybrany w taki sposób, aby znajdował się w pobliżu dimeru AD. Serwer ACHESYM po procedurze znajdowania zwartego aglomeratu i standaryzacji proponuje następujące macierze przekształceń dla odpowiednich łańcuchów:

$$R_A: -x+1/2, y+1/2, -z$$

$$T_A: 0, 0, 2$$

$$R_B: x+1/2, y+1/2, z$$

$$T_B: 0, 0, 0$$

$$R_C: -x, y, -z$$

$$T_C: 0, 1, 1$$

$$R_D: -x+1/2, y+1/2, -z$$

$$T_D: 0, 0, 2$$

Po zastosowaniu przekształceń łańcuchy AD oraz CD tworzą zwartą parę dimerów (Rysunek 6.4.4).

Struktury są przetwarzane według kolejności zgłoszeń. Dla każdego zgłoszenia generowany jest unikalny łańcuch znaków znany tylko osobie zgłaszającej zadanie, dlatego nie jest możliwe otwarcie wyników przez osoby niepowołane. Wyniki obliczeń dostępne są przez 96 godzin. Po wysłaniu plików pdb lub pliku pdb i cif zgłoszenie zostaje przyjęte. Użytkownik zostaje przekierowany do strony, na której widoczny jest status zadania i pasek postępu. Dla dużej liczby atomów obliczenia mogą trwać do kilkunastu minut. Wyniki transformacji mogą być zapisane na lokalnym dysku. Po zakończeniu obliczeń dodatkowo wyświetlane są rzuty modelu przed i po standaryzacji struktury krystalicznej wzdłuż osi *a*, *b* i *c*. Grafiki wykonywane są przy pomocy programu PYMOL (Schrödinger, 2014).

6.5. Program SimMK

6.5.1. Miara podobieństwa

W programie SIMMK zastosowano nową funkcję podobieństwa:

$$I_d = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^K \max\left(0, \frac{w_i^2 - r_i^2}{w_i^2}\right) \times 100\% . \quad (6.5.1)$$

gdzie *N* oznacza liczbę atomów w większym z dwóch porównywanych zbiorów, *K* liczbę par atomów, *r_i* jest odległością między atomami pary, a *w_i* sumą promieni van der Waalsa atomów pary.

Funkcja *I_d* posiada kilka ważnych własności. Jej wartości zależą od odległości między atomami tworzącymi parę, co pociąga za sobą konieczność optymalizacji wzajemnych położeń cząsteczek. Przyjmuje ona wartości od 0 do 1 (100%). Przy czym zero oznacza brak podobieństwa, zaś jeden identyczność struktur. Każda para atomów wnosi dokładnie *I/N* do sumy. Gdy odległość między atomami pary rośnie, wkład tej pary atomów do sumy maleje. W sytuacji, gdy odległość pomiędzy atomami pary jest równa lub większa od ich sumy promieni van der Waalsa, wkład tej pary atomów do sumy staje się zerowy. Z powyższego wynika, że maksymalne odległości *r_i*, dla których wykazuje się podobieństwo, są ustalone i ograniczone oraz, że zależą od rodzaju pierwiastków. Przykładem funkcji nieograniczonej jest natomiast funkcja *RMSD*, której wartości mogą być dowolnie duże. Można powiedzieć, że funkcja *RMSD* jest w istocie funkcją „niepodobieństwa”.

Funkcja I_d dla K par atomów może maksymalnie osiągnąć wartość:

$$I_d^{\max} = \frac{K}{N} \times 100\% . \quad (6.5.2)$$

Funkcja I_d jest łatwo skalowalna, co oznacza, że można ją stosować zarówno dla jednej pary cząsteczek, jak i całej struktury kryształu. W programie za pomocy funkcji I_d obliczane są trzy indeksy izostrukturalności. A mianowicie, teoretyczne maksimum podobieństwa I_d^{\max} , indeks I_a wyrażający podobieństwo cząsteczek z asymetrycznych części komórek elementarnych oraz indeks izostrukturalności I_c , określający podobieństwo pary struktur krystalicznych. W programie indeks I_c wylicza się w oparciu o cząsteczki ośmiu komórek elementarnych.

Wyliczenie funkcji I_d wymaga wybrania par odpowiadających sobie atomów i optymalizacji ich wzajemnych położenia, tak aby odległości między atomami były jak najmniejsze. Program umożliwia wyznaczenie par cząsteczek zarówno w sposób automatyczny, jak i manualny. Sposób doboru par atomów może mieć wpływ na wynik optymalizacji położenia cząsteczek. Przed rozpoczęciem analizy zaleca się usunięcie cząsteczek rozpuszczalnika, gdyż często utrudniają one wyznaczanie par atomów. W ramach programu SIMMK wstępny zbiór par wyznaczany jest po nałożeniu cząsteczek za pomocą analizy głównych składowych (*Principal Component Analysis*; PCA). Po określeniu par atomów wzajemne położenia cząsteczek optymalizuje się z wykorzystaniem algorytmu Kabscha (Kabsch, 1976, 1978). Po optymalizacji pary tworzone są ponownie i procedura się powtarza.

Aby wyznaczyć podobieństwo struktury krystalicznej najpierw należy otrzymać odpowiednie nałożenie cząsteczek występujących w strukturze. Podobnie jak przy optymalizacji wzajemnych położenia atomów, wyznacza się najlepsze nakładanie się cząsteczek reprezentowanych przez ich „środki ciężkości”. Informacja o odpowiadających sobie cząsteczkach jest następnie użyta do określenia odpowiadających sobie par atomów w całej strukturze krystalicznej. Indeks izostrukturalności I_c wyliczany jest dla zbioru atomów zawartego w ośmiu komórkach elementarnych. Innymi słowy brany jest pod uwagę obszar $2a \times 2b \times 2c$, przy czym początek układu współrzędnych jest tak dobrany, aby jedna komórka elementarna znajdowała się w środku całego obszaru. Zatem rozpartywany obszar może zawierać się w zakresie $(-1/2a \leq x < 1/2a, -1/2b \leq y < 1/2b, -1/2c \leq z < 1/2c)$. Większy obszar $3a \times 3b \times 3c$ byłby niepraktyczny z punktu widzenia czasu obliczeń,

natomiast obszar jednej komórki elementarnej jest niewystarczający do zaobserwowania drobnych różnic w motywach upakowania lub pozycjach cząsteczek.

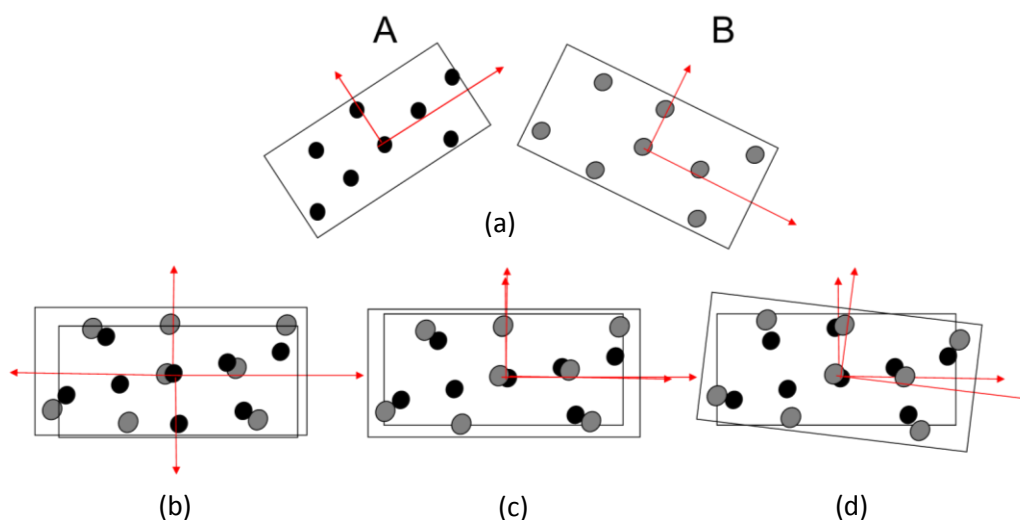
Podsumowując, wyznaczenie miary podobieństwa sieci kryształów składa się z następujących kroków:

- ortogonalizacja współrzędnych,
- analiza głównych składowych dla cząsteczki,
- wyznaczenie wstępnych par atomów,
- optymalizacja położenia cząsteczek,
- wyznaczenie końcowych par atomów dla danej cząsteczki,
- optymalizacja położenia cząsteczek dla końcowych par atomów,
- obliczenie indeksów izostrukturalności I_d^{\max} , I_a podobieństwa cząsteczek
- wygenerowanie wszystkich cząsteczek w obszarze $2a \times 2b \times 2c$.
- wzajemne dopasowanie komórek elementarnych,
- obliczenie indeksu izostrukturalności I_c dla badanej pary kryształów.

6.5.2. Optymalizacja położenia cząsteczek

Wyznaczenie optymalnego nałożenia atomów (zbioru punktów) składa się z kilku kroków. Na początek dla każdego zbioru wyznaczane są trzy wzajemnie prostopadłe wektory reprezentujące kierunki w przestrzeni o największej wariancji przy pomocy analizy głównych składowych (PCA). Następnie można przystąpić do wyznaczenia wstępnych par. Na rysunku 6.5.1a przedstawiony jest przykładowy stan początkowy. Następnie kierunki wektorów głównych składowych są nakładane na siebie (Rysunek 6.5.1b). Wektory głównych składowych mogą mieć dowolnie skierowane zwroty, dlatego sprawdzane są wszystkie możliwe obroty zbioru punktów w taki sposób, aby kierunki najdłuższy, średni oraz najkrótszy były zgodne (Rysunek 6.5.1c). Dla każdego z obrotów iteracyjnie wyznaczane są pary atomów i obrót minimalizujący sumę odległości. W rezultacie uzyskuje się końcowy zbiór par i optymalną wzajemną orientację cząsteczek (Rysunek 6.5.1d). W przypadku struktur krystalicznych w grupie z centrum symetrii współrzędne atomów jednej z cząsteczek przekształcane są również przez macierz tej operacji symetrii. Dla każdej kombinacji rotacji obliczany jest indeks podobieństwa I_a . Największa wartość współczynnika I_a determinuje najlepsze nałożenie cząsteczek. W przypadku, gdy nałożenie automatyczne nie jest satysfakcjonujące możliwe jest ręczne

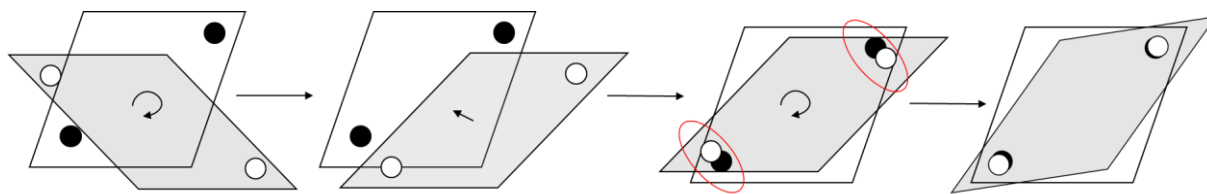
dobranie par atomów. Dla wygody po manualnym wyborze trzech lub więcej par atomów program proponuje dopasowanie pozostałych atomów automatycznie.



Rysunek 6.5.1 *Optymalizacja wzajemnego położenia zbioru punktów. Stan początkowy z wyznaczonymi kierunkami głównych składowych na czerwono (a) , uzgodnienie „środków ciężkości” i kierunków wektorów głównych składowych (b), testowanie rotacji (c), optymalizacja położenia dla końcowych par atomów (d)*

6.5.3. Optymalizacja nałożenia motywu upakowania

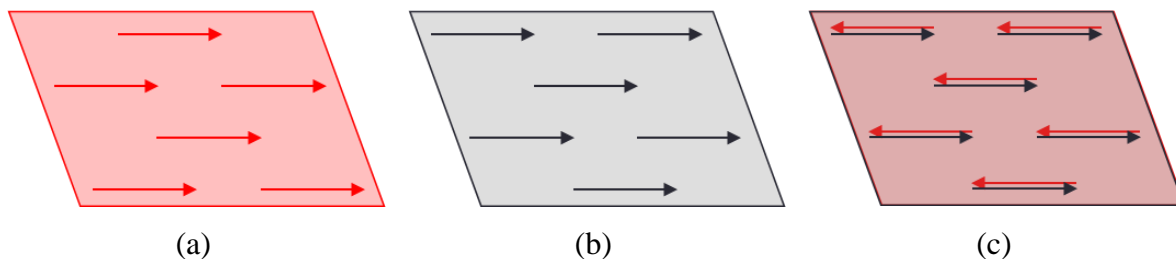
Optymalizacja nałożenia cząsteczek jest analogiczna do nakładania atomów. Największą różnicą jest to, że nie jest prowadzona analiza głównych składowych, ponieważ znane są wielkości komórek elementarnych, które to mogą być wykorzystane do wyznaczenia optymalnego nałożenia. Na początek generowane są wszystkie cząsteczki w obszarze $(-1/2a \leq x < 1/2a, -1/2b \leq y < 1/2b, -1/2c \leq z < 1/2c)$. Dla uproszczenia obliczeń zakłada się, że w części asymetrycznej występuje jedna cząsteczka. Cząsteczki reprezentowane są przez ich „środki ciężkości”. Sprawdzane są wszystkie możliwe obroty danej komórki elementarnej o 90 stopni wokół każdej osi krystalograficznej, przy czym w przypadku struktur z grup centrosymetrycznych jedna ze struktur przekształcana jest również przez centrum symetrii. Cząsteczki dobierane są w pary i optymalizowane jest ich wzajemne położenie (Rysunek 6.5.2). W rezultacie, po połączeniu informacji o parach atomów w cząsteczkach i parach cząsteczek w kryształach można wyliczyć indeks izostrukturalności struktury krystalicznej I_c . Podobnie jak dla indeksu I_a obrót, dla którego uzyskano największy współczynnik I_c uznany jest za optymalny.



Rysunek 6.5.2 *Optymalizacja wzajemnego położenia cząsteczek względem siebie*

6.5.4. Standaryzacja opisu komórki elementarnej

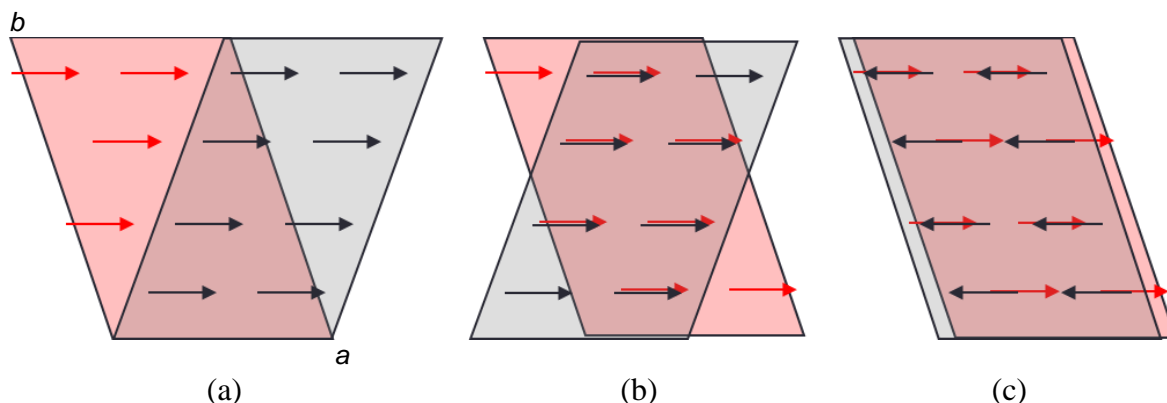
Niestety mimo standaryzacji wyznaczania komórki elementarnej, dla pewnych grup symetrii istnieje kilka możliwości wyznaczenia początku układu współrzędnych (Rozdział 6.4). W przypadku takich samych długości wektorów sieciowych możliwe jest również wybranie innej kombinacji wektorów do opisu struktury. Powoduje to szereg problemów przy wyznaczaniu podobieństwa struktury. Przed przystąpieniem do obliczeń należy się upewnić, że początki układów współrzędnych odpowiadają sobie. W przypadku, gdy opis struktury wymaga zmiany początku układu współrzędnych lub zmiany wektorów bazowych, program SIMMK umożliwia wprowadzenie odpowiedniej macierzy transformacji.



Rysunek 6.5.3 *Alternatywne wybory początku układu współrzędnych. Początek układu (b) przesunięty o $\frac{1}{2}$ a w stosunku do (a). Przykład błędnego nałożenia struktur (c)*

Dla alternatywnych wyborów początku układu współrzędnych w porównywanych strukturach można uzyskać zaniżoną wartość indeksu izostrukturalności I_c (Rysunek 6.5.3). Zaniżoną wartość indeksu izostrukturalności można uzyskać również, gdy zostanie wybrana alternatywna komórka elementarna, np. z jedną osią skierowaną w przeciwnym kierunku. Może się tak zdarzyć w przypadku drobnych różnic w wartości kąta między osiami krystalograficznymi w rozpatrywanych strukturach. Na rysunku 6.5.4 przedstawiono możliwe błędne nałożenia w przypadku gdy wybrano alternatywny, niestandardowy opis komórki elementarnej. W zaprezentowanym przykładzie, aby

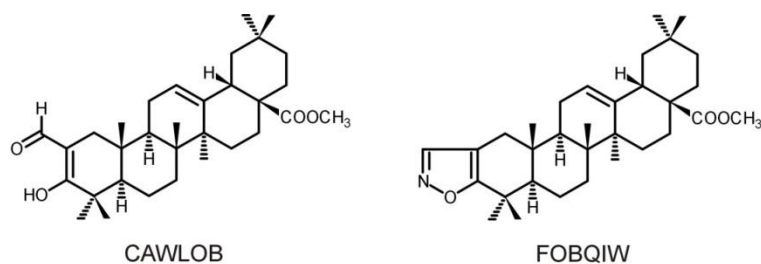
przekształcić komórkę oznaczoną kolorem czerwonym na komórkę oznaczoną kolorem czarnym należy dokonać przekształcenia $a'=a$, $b'=a+b$, $c'=c$.



Rysunek 6.5.4 Niestandardowy wybór komórki elementarnej (a), możliwy wyniki błędnego nałożenia (b,c)

6.5.5. Przykłady zastosowania programu SIMMK

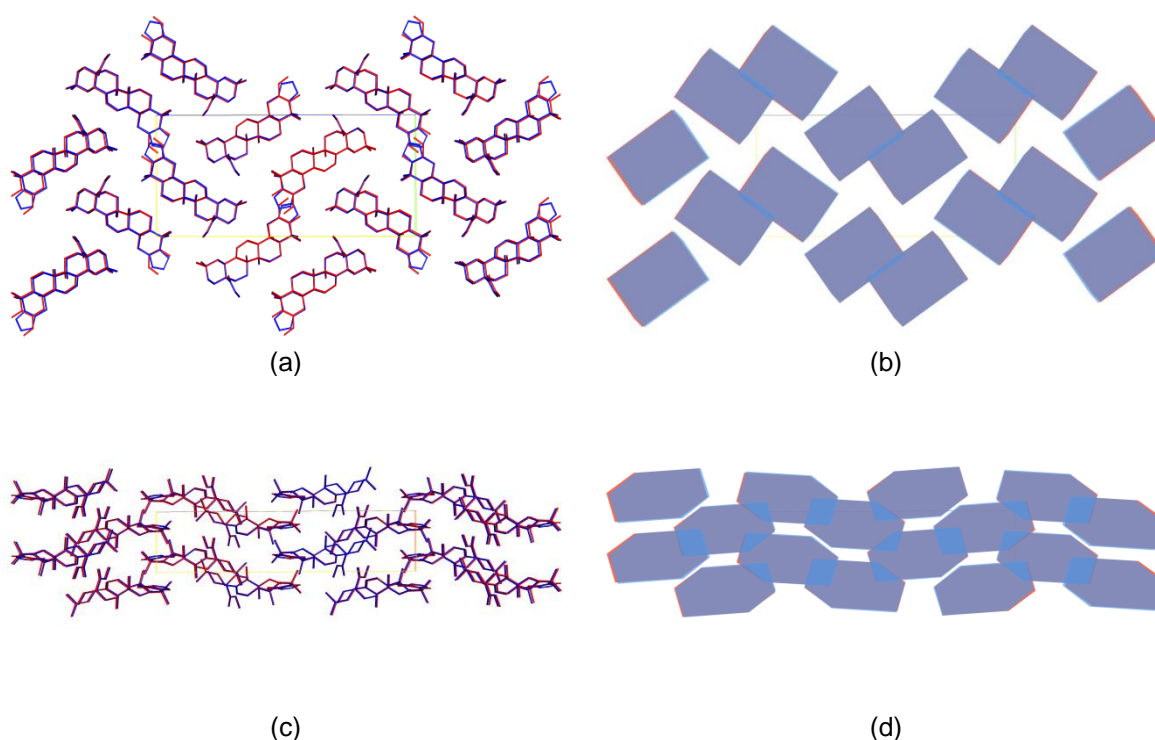
Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane dla struktury kryształów pary triterpenoidów, to jest estru metylowego kwasu 2-formylo-3-hydroksy-18 β -olean-2,12-dien-28-owego i estru metylowego kwasu olean-2,12-dieno(2,3-d)izoksazolo-28-owego (Gzella, 1999; Gzella, Linkowska, Zaprutko i Wrzeciono, 1999), oznaczonych w bazie CSD kodem identyfikacyjnym CAWLOB i FOBQIW (Allen, 2002). Schematy struktur przedstawiono na rysunku 6.5.5.



Rysunek 6.5.5 Schemat cząsteczki związku CAWLOB i FOBQIW

Ważne jest, aby przed przystąpieniem do obliczeń usunąć z pliku wsadowego w formacie .ins cząsteczki rozpuszczalnika. Następnie należy upewnić się, że u porównywanych struktur krystalicznych komórki elementarne odpowiadają sobie, to znaczy, że wybrano dla nich ten sam początek układu współrzędnych i taki sam kierunek osi a , b i c względem cząsteczek (Rozdział 6.5.4). Po wczytaniu plików w formacie .ins ze współzrzednymi atomów program próbuje automatycznie nałożyć cząsteczki atomów. Gdy

proces ten kończy się sukcesem, wyświetlane jest nałożenie struktur krystalicznych (Rysunek 6.5.6). Program pozwala na wyświetlanie cząsteczek w różnych stylach (*View > Style*). Standardowo nakładające się cząsteczki wyświetlane na ekranie są w stylu „*ball and stick*” na szarym tle. Natomiast styl „*capped sticks*”, w którym czerwone i niebieskie cząsteczki wyświetlane są na białym tle, jest użyteczny do przygotowywania rysunków. Te ostatnie można zapisać w formacie .png (*Save Image*). Użytkownik może zdefiniować swój własny styl zmieniając plik CustomStyle.ini. Program SIMMK pozwala również na ukrycie/wyświetlenie komórki elementarnej, atomów wodoru i wektorów łączących pary atomów. Obraz cząsteczek może zostać przedstawiony w rzucie ortogonalnym lub perspektywicznym. Dodatkowo możliwe jest wyświetlenie prostopadłościanów otaczających cząsteczki związku, które są zwłaszcza przydatne w analizie motywu upakowania cząsteczek. Transformacji współrzędnych może dokonać po wybraniu opcji *Transformate*. Nawigacja widokiem (obroty i przesunięcia cząsteczek) jest możliwa przy pomocy myszy, klawiszy strzałek, *Page Up* i *Page Down*.

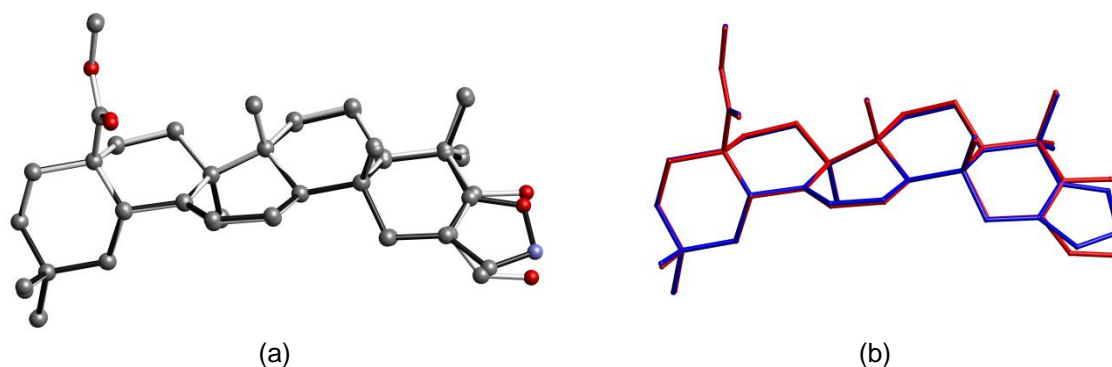


Rysunek 6.5.6 Motyw upakowania struktury krystalicznej CAWLOB i FOBQIW. Rzut wzdłuż kierunku *a* (*a,b*), rzut wzdłuż kierunku *b* (*c,d*), rzuty cząsteczek (*a,c*), rzuty prostopadłościanów reprezentujących cząsteczki związku (*b,d*)

Nałożenie cząsteczek związku można sprawdzić po wybraniu widoku cząsteczki (*Show asymmetric*) (Rysunek 6.5.7). W tym widoku warto również włączyć opcję *show*

pairs w celu weryfikacji poprawności wybrania par atomów. W przypadku, gdy wybór par nie jest satysfakcjonujący, po wybraniu opcji *Matching* możliwe jest ręczne zdefiniowanie par atomów. Po wskazaniu przynajmniej trzech par atomów możliwe jest automatyczne uzupełnienie kolejnych, brakujących par atomów (*Rematch based on matching*). Po zamknięciu okna wyboru par (*Close*) indeksy izostrukturalności są przeliczane na nowo. W prawym dolnym rogu okna programu podawane są wartości indeksów I_d^{max} , I_a , I_c , $RMSD_a$, $RMSD_c$. Pierwszy indeks oznacza maksymalną, teoretyczną wartość współczynnika izostrukturalności dla danej liczby par. Drugi podaje podobieństwo części asymetrycznej komórki. Trzeci określa podobieństwo struktury krystalicznej (w ramach ośmiu komórek elementarnych). Ostatnie dwa wyrażają średnie odchylenie kwadratowe odległości między parami atomów w cząsteczce i strukturze kryształu.

Wyniki analizy podobieństwa struktury CAWLOB i FOBQIW przedstawiono w Tabeli 6.5.1. Związki te różnią się tylko jednym atomem niewodorowym, krystalizują w tej samej grupie przestrzennej oraz posiadają porównywalne długości parametrów sieciowych. Wartości miary podobieństwa struktury $I_a=99.9\%$, $I_c=98.3\%$ wskazują na niemal identyczne motywy upakowania. Nałożenie cząsteczek sieci kryształu przedstawiono na rysunkach 6.5.6, 6.5.7.



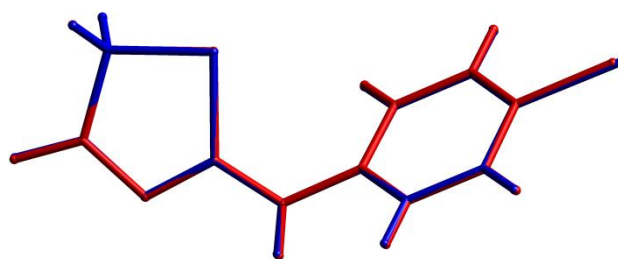
Rysunek 6.5.7 Nałożenie cząsteczek CAWLOB i FOBQIW. Wydruk typu „kule i patyki” (a) – CAWLOB (biały), FOBQIW (czarny). Wydruk patyki (b) – CAWLOB (czerwony), FOBQIW (niebieski)

Tabela 6.5.1 Wartości miary podobieństwa I_a^{max} , I_a , I_c dla wybranych przykładów struktur krystalicznych

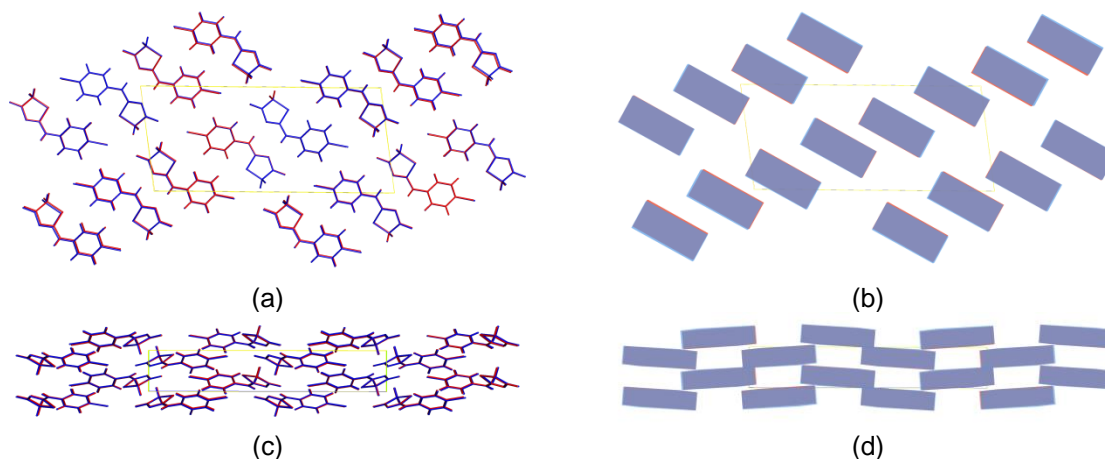
	I_d^{max}	I_a (cząsteczka)	I_c (kryształ)
CAWLOB/FOBQIW	98.8%	98.6%	98.3%
13/14	100.0%	100.0%	99.9%
2/6	73.3%	71.7%	27.1%
4/8	79.3%	78.1%	brak podobieństwa

Analiza parametrów komórek elementarnych kryształów, badanych w ramach pierwszego kierunku badań (**1–15**) (Tabela 5.3.1, str. 79), sugeruje, że w tej grupie związków mogą występować trzy pary kryształów wykazujących podobieństwo sposobu upakowania cząsteczek. Wytypowane pary kryształów **13/14**, **2/6** i **4/8**, należą do jednoskośnego układu krystalograficznego. Związki w parach charakteryzują się ponadto porównywalną wielkością komórek elementarnych.

Kryształy związków **13/14** wykazują izostrukuralność. Ich cząsteczki różnią się tylko rodzajem atomu chlorowca (Cl i Br), zajmującego pozycję *para* pierścienia fenyłowego. Po wczytaniu danych do programu SIMMK należy zastosować transformację początku układu współrzędnych, na przykład $(0, \frac{1}{2}, 0)$. W programie należy wybrać opcję *Transformate*, i wpisać $b'=(0,1,0,0.5)$. Dobre nałożenie i daleko idące podobieństwo zarówno cząsteczek, jak i komórek elementarnych (Rysunek 6.5.8, Rysunek 6.5.9) potwierdzają wysokie wartości indeksu izostrukuralności dla cząsteczek (części asymetrycznej) I_a oraz sieci kryształu I_c , obydwa równe 100% (Tabela 6.5.1).



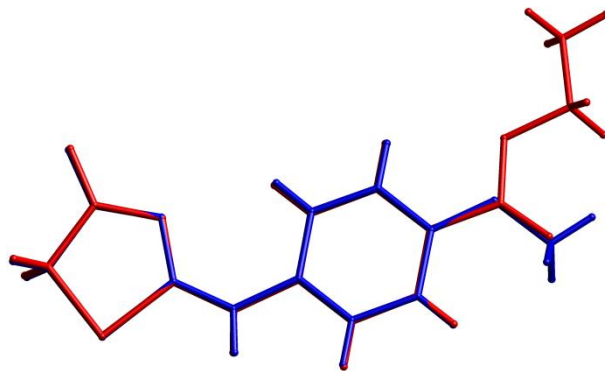
Rysunek 6.5.8 Nałożenie cząsteczek związku **13** (czerwony) i **14** (niebieski)



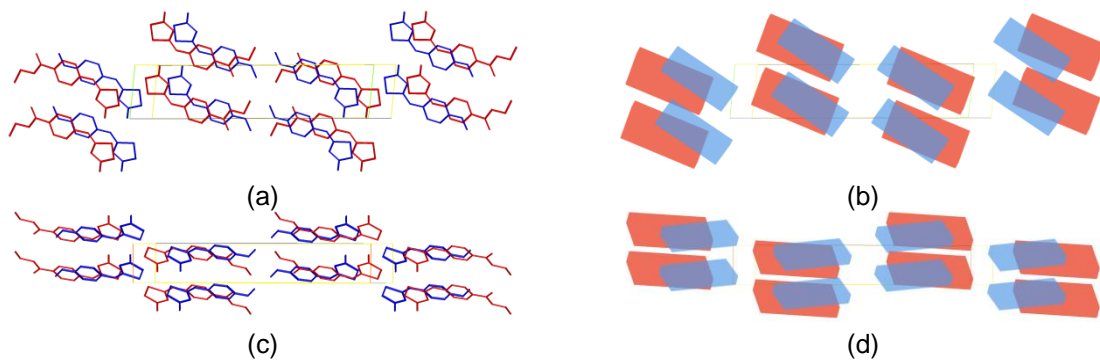
Rysunek 6.5.9 Motyw upakowania struktury krystalicznej **13** (czerwony) i **14** (niebieski). Rzut wzdłuż kierunku *b* (**a,b**), rzut wzdłuż kierunku *a* (**c,d**), rzuty prostopadłościów reprezentujących cząsteczki związku (**a,c**), rzuty prostopadłościów reprezentujących cząsteczki związku (**b,d**)

Komórki związków **2** i **6** różnią się głównie wielkością parametru c komórki elementarnej, wynoszącego odpowiednio 26.89(1)Å i 22.26(1) Å. Obydwa związki posiadają w pozycji para pierścienia fenylowego podstawnik, w pierwszym przypadku grupę etoksykarbonylową (COOC₂H₅), w drugim metoksylową (OCH₃). Znacznie większe rozmiary podstawnika w związku **2** sprawiły, że parametr c komórki elementarnej jest wyraźnie wydłużony w porównaniu z tym samym parametrem w kryształach związku **6**. Program SIMMK nie znalazł w sposób automatyczny odpowiedniego nałożenia cząsteczek. Dlatego, należało manualnie przekształcić początek układu współrzędnych elementarnej komórki związku **6** przy pomocy transformacji $a = a + \frac{1}{2} = (1,0,0,0.5)$ i $c = c + \frac{1}{2} = (0,0,1,0.5)$. Ponieważ wielkość cząsteczek jest różna, należy również ręcznie dokonać korekty wyboru par atomów. Po wybraniu opcji *Matching* można usunąć niepoprawnie dobrane nałożenie atomów (*Delete all*). Następnie powinno się wskazać przynajmniej trzy pary atomów np. S1-S1, N3-N3, N6-N6. Łączenia atomów w pary można dokonać poprzez odnalezienie odpowiednich nazw atomów w menu lub wybór odpowiadających sobie atomów na ekranie myszą. Każdorazowo należy zatwierdzić wybór pary (*Match pair*). Po wybraniu trzech par reszta atomów może zostać wybrana automatycznie. W tym celu należy dwa razy wybrać *Rematch based on matching* (Rysunek 6.5.10). Po tych poprawkach otrzymuje się wynik indeksu izostrukuralności $I_a=71.7\%$ i $I_c=27.1\%$. (Tabela 6.5.1, Rysunek 6.5.11).

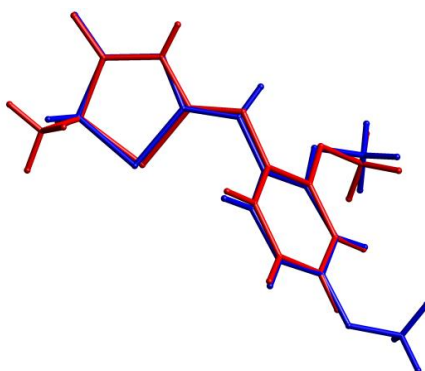
W przypadku kryształów **4** i **8** stwierdza się dość znaczne podobieństwo na poziomie cząsteczkowym ($I_a=78.1\%$) (Rysunek 6.5.12), natomiast nie stwierdza się podobieństwa sposobów upakowania cząsteczek (Rysunek 6.5.13). Wartość współczynnika podobieństwa sieci kryształu I_c w tym przypadku wynosi poniżej 10%.



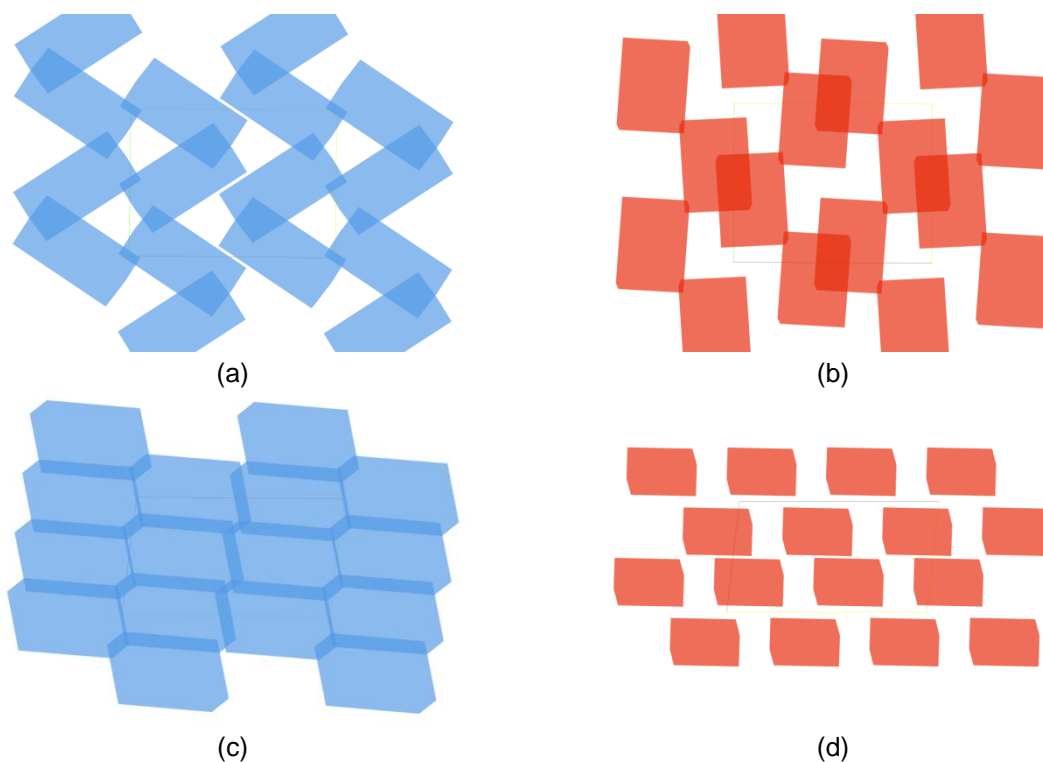
Rysunek 6.5.10 Nałożenie cząsteczek związku **2** (czerwony) i **6** (niebieski)



Rysunek 6.5.11 Motyw upakowania struktury krystalicznej **2** (czerwony) i **6** (niebieski). Rzut prostopadły do płaszczyzny *bc* (**a,b**), prostopadły do płaszczyzny *ac* (**c,d**), rzuty cząsteczek (**a,c**), rzuty prostopadłościanów reprezentujących cząsteczki związku (**b,d**)



Rysunek 6.5.12 Nałożenie cząsteczek związku **4** (czerwony) i **8** (niebieski)



Rysunek 6.5.13 Motyw upakowania struktury krystalicznej **4** (czerwony) i **8** (niebieski). Rzut prostopadły do płaszczyzny *ab* (**a**), *bc* (**b**), *ac* (**c**), *ac* (**d**)

7. Wnioski

Analiza rentgenograficzna struktury związków **1–15** pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków:

- Badane związki krystalizują z rozpuszczalników polarnych protonowych i/lub aprotycznych w układzie trójskośnym (**1–3, 6, 10**), jednoskośnym (**4, 5-I–5-III, 7–9, 11–14**) i rombowym (**15**). Większość kryształów należy do grupy przestrzennej centrosymetrycznej ($P\bar{1}$, **1–3, 6, 10**; $P2_1/c$, **4, 5-I, 5-III, 7, 8**; $P2_1/n$, **13, 14**; $C2/c$, **9, 12**); nieliczne do grupy przestrzennej niecentrosymetrycznej $P2_1$, **5-II, 11**; $Pca2_1$, **15**).
- Związek **1** z sześciocłonowym układem heterocyklicznym (2-pirydynylowym) występuje w kryształach w formie tautomerycznej aminowej.
- Związek **3** z niepodstawionym układem fenylovym w cząsteczce występuje w kryształach w formie tautomerycznej aminowej.
- Związki z układem fenylovym podstawionym posiadają w kryształach formę tautomeryczną aminową (**2, 5–8, 11, 13–15**) oraz iminową (**4, 9, 10, 12**).
- Rozstrzygnięcia pomiędzy formą tautomeryczną aminową i iminową pochodnych 2-fenyloamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu można dokonać przez określenie położenia atomu wodoru w układzie amidynowym oraz dodatkowo przez analizę długości wiązań C2–N3 i C2–N6 i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych typu N–H \cdots O.
- Istnieje zależność pomiędzy formą tautomeryczną pochodnych 2-fenyloamino(imino)1,3-tiazolidyn-4-onu i właściwościami elektronowymi podstawników w pierścieniu fenylovym. Forma tautomeryczna iminowa jest preferowana przez cząsteczkę, gdy podstawniki posiadają właściwości silnie elektrono-akceptorowe.
- Wpływ podstawnika tego samego rodzaju zależy od jego lokalizacji w pierścieniu fenylovym. Grupy metoksylova (OCH₃) i trifluorometylova (CF₃) o odmiennych właściwościach elektronowych, obecne w pozycji *orto* pierścienia fenylowego stabilizują w kryształach formę tautomeryczną iminową.
- Cząsteczki związków występujących w kryształach w formie tautomerycznej iminowej (**4, 9, 10, 12**) posiadają tylko jedną konfigurację, to jest Z.

- Cząsteczki występujących w formie tautomerycznej aminowej (**4, 9, 10, 12**) mogą przyjmować konformację antyperiplanarną (**2, 3, 5–7, 11, 15**), albo też konformację synperiplanarną (**1, 4, 8, 9, 10, 12–14**).
- Jedynie w cząsteczkach o konformacji antyperiplanarnej pierścienie pięcio- i sześcioczłonowy ustawiają się w przybliżeniu koplarnie.
- W grupie badanych związków **1–15** głównym czynnikiem kształtującym sposób upakowania cząsteczek w kryształach są wiązania wodorowe klasyczne typu N–H \cdots O (**2, 3, 5–7, 11, 15**), N–H \cdots N (**1, 4, 8–10, 12–14**) i O–H \cdots O (**1**), wiązania nieklasyczne typu C–H \cdots O (**1, 4, 5-I–5-III, 6, 8–10, 12–14**), C–H \cdots X (X = Cl, Br) (**13, 14**), oddziaływania typu C–H \cdots π (**5-I, 5-III**), oddziaływania $\pi\cdots\pi$ (**5-I**).
- Izostrukturalność kryształów wykazuje tylko para związków **13 i 14**.
- Kryształizacja związku **5** z trzech różnych rozpuszczalników, to jest metanolu, izopropanolu i dimetyloformamidu (DMF), pozwala otrzymać trzy jego różne odmiany polimorficzne. Cząsteczki we wszystkich trzech odmianach polimorficznych związku **5** posiadają, tę samą formę tautomeryczną, to jest aminową oraz konformację antyperiplanarną.
- Program CENTROMK korzystający z rozkładów dokładnych znormalizowanego czynnika struktury może być stosowany rutynowo do przewidywania występowania centrum symetrii w kryształach.
- Rozkłady asymptotyczne nie uwzględniają rodzajów atomów, dlatego gorzej odzwierciedlają rozkłady znormalizowanego czynnika struktury z atomami o zróżnicowanej liczbie elektronów.
- Analiza statystyczna wiarygodności statystyk pokazuje, że dla struktur z przynajmniej jednym atomem o liczbie elektronów większej od 30, zastosowanie rozkładów dokładnych daje dwa razy mniejsze prawdopodobieństwo popełnienia błędu predykcji występowania centrum symetrii w kryształach w porównaniu do rozkładów asymptotycznych.
- Zaleca się używanie statystyk $p(|E| < 1/4)$, R , a w przypadku ich braku posługiwanie się wartością $\langle |E| \rangle$ jako kryterium rozstrzygnięcia występowania centrum symetrii w kryształach. Analiza histogramu znormalizowanego czynnika struktury pozwala rozpoznać sytuacje problematyczne.

- Koncepcja komórki anti-Cheshire wykorzystana przez serwer ACHESYM może być stosowana do standaryzacji położeń cząsteczek w kryształach związków bioorganicznych.
- Analiza kontaktów przy pomocy objętości wspólnej może być stosowana do budowy zwartego aglomeratu cząsteczek. Jego zbudowanie jest konieczne do poprawnej standaryzacji struktur z większą liczbą cząsteczek w części asymetrycznej komórki elementarnej. Analogiczna metoda może być zastosowana do standaryzacji struktur organicznych (małych cząsteczek).
- Nowa funkcja podobieństwa I_d może być wykorzystana do obliczania indeksu izostrukuralności cząsteczek (I_a) i struktury krystalicznej (I_c).
- Zaproponowany algorytm optymalizacji wzajemnego położenia cząsteczek sprawdza się dobrze zwłaszcza dla cząsteczek bez symetrii własnej o zróżnicowanych wymiarach i kształcie.
- Program SIMMK można wykorzystać do analizy motywów upakowania i obliczania ilościowego indeksu izostrukuralności.

8. Streszczenie

W pracy doktorskiej przedstawiono wyniki dwóch kierunków badań. Pierwszy dotyczył analizy strukturalnej kryształów pochodnych 2-[(2-pirydynylo)amino]- (**1**) i 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu (**2–15**), drugi opracowania trzech nowych programów komputerowych do analizy struktury kryształu związków bioorganicznych.

W pierwszej części badań przedmiotem zainteresowania były zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej, któremu analizowane związki ulegają, zjawisko stereoizomerii, rola oddziaływań kierunkowych, jak wiązania wodorowe typu N–H \cdots O, N–H \cdots N, C–H \cdots O, C–H \cdots X (X = Cl, Br), oddziaływania C–H \cdots π , $\pi\cdots\pi$, w kształtowaniu się sieci kryształu i podobieństwa struktury kryształów oraz zjawisko polimorfizmu.

Analiza strukturalna, przeprowadzona metodą rentgenograficzną (XRD), pozwoliła określić związki **1–15** jako:

- (1) 5-(2-hydroksyetylo)-2-[(2-pirydynylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (2) ester etylowy kwasu 4-[(4-oksotiazolidyn-2-yl)amino]benzoesowego,
- (3) 2-fenylamino-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (4) (Z)-2-[(2-metoksyfenylo)imino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (5) 2-[(3-metoksyfenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (6) 2-[(4-metoksyfenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (7) 2-[(3-metoksyfenylo)amino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (8) 2-[(2,4-dimetoksyfenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (9) (Z)-2-[(2-trifluorometylofenylo)imino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (10) (Z)-2-[(3-trifluorometylofenylo)imino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (11) 2-[(4-trifluorometylofenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (12) (Z)-2-[(4-fluorofenylo)imino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (13) 2-[(4-chlorofenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (14) 2-[(4-bromofenylo)amino]-1,3-tiazolidyn-4-on,
- (15) 2-[(4-bromofenylo)amino]-5-metylo-1,3-tiazolidyn-4-on.

W badaniach zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej, zastosowana metoda dyfrakcji promieni rentgenowskich pozwoliła określić pozycję atomu wodoru w układzie amidynowym, z wyjątkiem związku **11** z uwagi na niską jakość jego kryształu. W

strukturach związków **1–3**, **5–8**, **13–15** atom wodoru zlokalizowano przy egzocyklicznym atomie azotu N6, zaś w strukturach **4**, **9**, **10** i **12** przy endocyklicznym atomie azotu N3. W analizie zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej wykorzystano także odległości międzyatomowe C2–N3 i C2–N6, różne w formach aminowej i iminowej. W formie tautomerycznej aminowej wiązania C2–N3 i C2–N6 przyjmują porównywalne długości, które posiadają częściowo podwójny charakter wiązania C–N. Stwierdzono, że znaczne zniekształcenie wiązań C2–N3 i C2–N6 formalnie podwójnego i pojedynczego spowodowane jest efektem mezomerycznym, obejmującym swym zasięgiem układ amidynowy [(N3=C2–N6(-H))] i grupę amidową (O=C4–N3), przy czym kierunek przepływu π -elektronów w obydwu wymienionych układach jest zbieżny. W formie tautomerycznej iminowej efekt mezomeryczny w obydwu wymienionych układach występuje również, jednakże kierunki przepływu π -elektronów w układach amidynowym i amidowym są przeciwne. Konkurencyjność efektów mezomerycznych w wymienionych układach formy tautomerycznej iminowej sprawia, że nie dochodzi do znaczącej zmiany długości wiązań pojedynczego C2–N3 i podwójnego C2–N6.

Przeprowadzone badania rentgenograficzne wykazały, że związki występujące w kryształach w formie tautomerycznej iminowej (**4**, **9**, **10**, **12**) posiadają tylko jedną konfigurację, to jest Z. Związki posiadające w kryształach formę tautomeryczną aminową przyjmują konformację antyperiplanarną (**2**, **3**, **5–7**, **11**, **15**) względnie synperiplanarną (**1**, **8**, **13**, **14**).

Stwierdzono, że w cząsteczkach związków **2**, **3**, **5–7**, **11**, **15**, wykazujących w kryształach konformację antyperiplanarną, pierścienie pięcio- i sześcioczłonowe tworzą niewielkie kąty dwuścienne ($2.7 - 17.9^\circ$). Wśród związków o konformacji synperiplanarnej tylko w cząsteczkach (A i B) związku **1** pierścienie tiazolidynonu i pirydynyloxy tworzą kąty dwuścienne (11.7 i 27.4°) zbliżone do tych odnotowanych dla związków o konformacji antyperiplanarnej. W pozostałych przypadkach kąty te oscylują w granicach $49.2 - 59.1^\circ$. Jeszcze większe wartości kątów dwuściennych odnotowano w cząsteczkach związków wykazujących konfigurację Z (forma tautomeryczna iminowa). Wartości te zajmują przedział od 63.4 do 87.6° .

Badania rentgenograficzne wykazały, że krystalizacja związku **5** z trzech różnych rozpuszczalników, to jest metanolu, izopropanolu i dimetyloformamidu (DMF), pozwala otrzymać trzy jego różne odmiany polimorficzne. Związek krystalizuje z wymienionych

rozpuszczalników w jednoskośnym układzie krystalograficznym, jednocześnie kryształy otrzymane z metanolu i DMF należą do centrosymetrycznej grupy przestrzennej $P2_1/c$ (polimorfy **5-I** i **5-III**), zaś kryształy otrzymane z izopropanolu do niecentrosymetrycznej grupy $P2_1$ (polimorf **5-II**). Cząsteczki we wszystkich trzech odmianach polimorficznych związku **5** posiadają tę samą formę tautomeryczną, to jest aminową oraz konformację antyperiplanarną. Komórki elementarne polimorfów **5-I** i **5-III** różnią się kształtem i wielkością. W przypadku polimorfu **5-I** asymetryczna część komórki elementarnej zawiera dwie symetrycznie niezależne cząsteczki, w przypadku polimorfu **5-III** tylko jedną. Kryształ polimorfu **5-II** otrzymany z izopropanolu, w odróżnieniu od polimorfów **5-I** i **5-III**, nie posiada centrum symetrii. Dlatego też komórka elementarna zawiera tylko dwie cząsteczki.

Badania rentgenograficzne wykazały, że wyselekcjonowane do analizy rentgenograficznej pochodne 2-amino(imino)-1.3-tiazolidyn-4-onu (**1–15**) krystalizują w układzie trójskośnym (**1–3**, **6**, **10**), jednoskośnym (**4**, **5-I–5-III**, **7–9**, **11–14**) i rombowym (**15**). Większość kryształów należy do grup przestrzennych centrosymetrycznych $P\bar{1}$: **1–3**, **6**, **10**; $P2_1/c$: **4**, **5-I**, **5-III**, **7**, **8**; $P2_1/n$: **13**, **14**; $C2/c$: **9**, **12**; nieliczne do grup przestrzennych niecentrosymetrycznych $P2_1$: **5-II**, **11**; $Pca2_1$: **15**.

Stwierdzono, że w grupie związków **1–15** podstawę regulującą kształtowanie się sieci kryształu stanowią wiązania wodorowe klasyczne typu $N-H\cdots O$ (**2**, **3**, **5–7**, **11**, **15**, $N-H\cdots N$ (**1**, **4**, **8–10**, **12–14**) i $O-H\cdots O$ (**1**), wiązania nieklasyczne typu $C-H\cdots O$ (**1**, **4**, **5-I–5-III**, **6**, **8–10**, **12–14**), $C-H\cdots X$ ($X = Cl, Br$) (**13**, **14**), oddziaływania typu $C-H\cdots\pi$ (**5-I**, **5-III**), oddziaływania $\pi\cdots\pi$ (**5-I**).

Izostrukturalność kryształów odnotowano w przypadku pary związków **13** i **14**, różniących się rodzajem jednego tylko atomu, to jest atomu chlorowca (Cl / Br), znajdującego się w pozycji *para* pierścienia fenyłowego.

W drugiej części pracy opisano trzy nowe narzędzia w pierwszym rzędzie dla chemików krystalografów. Przedstawiono pierwszy program wykorzystujący rozkłady dokładne znormalizowanego czynnika struktury: CENTROMK. W ramach badań zaproponowano użycie dwóch nowych kryteriów występowania centrum symetrii w kryształach ($p(E < 1/4)$, R). Po raz pierwszy sprawdzono na zbiorze ponad 5200 struktur z czynnikiem struktury F_{obs} i przynajmniej jednym atomem w cząsteczce o liczbie atomowej większej niż 30 prawdopodobieństwo błędu predykcji występowania centrum symetrii dla

popularnych kryteriów $\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2 - 1| \rangle$, $p(|E| > 2)$ oraz nowo zaproponowanych kryteriów $p(|E| < 1/4)$ i R . Analiza statystyczna wykazała, że dla struktur z „ciężkim” atomem predykcja z użyciem rozkładów dokładnych daje o połowę mniejsze prawdopodobieństwo popełnienia błędu w stosunku do rozkładów asymptotycznych. Najbardziej wiarygodnymi kryteriami są nowo zaproponowane kryteria $p(|E| < 1/4)$ i R . W przypadku rutynowo stosowanych kryteriów najlepszym kryterium okazała się średnia $\langle |E| \rangle$. Nie zaleca się korzystania z kryterium $p(|E| > 2)$.

W dalszej części pracy opisano program i serwer ACHESYM do standaryzacji położenia cząsteczek białkowych w komórce elementarnej. Opisano również algorytm standaryzacji i algorytm wyboru zwartego aglomeratu cząsteczek. Program jest pomocny do standaryzacji położenia cząsteczek przed przekazaniem danych do depozytu do bazy PDB.

Przedstawiono nowy program (SIMMK) do ilościowego wyznaczania stopnia podobieństwa cząsteczek i sieci krystalicznych. Program wykorzystuje nową funkcję podobieństwa I_d do obliczania indeksów izostrukturalności cząsteczek (I_a) i sieci kryształu (I_c). W ramach pracy opisano również algorytm automatycznego nakładania cząsteczek i struktur krystalicznych. Program zastosowano dla sprawdzenia stopnia podobieństwa struktur kryształu w parach **13/14**, **2/6** i **4/8**, które wyselekcjonowano z uwagi na podobne wartości parametrów komórek elementarnych. Program pozwala na ręczne i automatyczne nakładanie cząsteczek znajdujących się w asymetrycznej części komórek elementarnych. Jest on przydatny również w analizie sposobów upakowania cząsteczek w kryształach.

9. Summary

Investigation of the structure of 2-amino(imino)-1,3-thiazolidin-4-one derivatives with potential pharmacological activity and new software tools for the analysis of the crystal structure of the bioorganic materials.

Keywords: crystal structure, X-ray crystallography (XRD), amino(imino)-1,3-thiazolidin-4-one derivatives, amine-imine tautomerism, stereoisomerism, hydrogen bonds, polymorphism, computer programs, crystal similarity, molecule similarity, isostructuralism, normalized structure factor probability density function, standardization of molecule placement in the unit cell.

The thesis focus on two research areas, *i.e.* the investigation of crystal structures of 2-amino(imino)-1,3-thiazolidin-4-one derivatives (**1–15**) and design and implementation of new computer programs for bioorganic crystal structure analysis.

In the first part the investigations concerning amine-imine tautomerism are presented, *i.e.* the impact of hydrogen bonds (*e.g.* N–H \cdots O, N–H \cdots N, C–H \cdots O, C–H \cdots X (X = Cl, Br)) and C–H \cdots π , $\pi\cdots\pi$ interactions on the crystal structure formation, polymorphism and crystal structure similarity.

For this purpose fifteen compounds were selected. With the use of X-ray diffraction (XRD) the crystal structures (**1–15**) were recognized as:

- (1) 5-(2-hydroxyethyl)-2-[(pyridin-2-yl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one,
- (2) ethyl 4-[(4-oxo-1,3-thiazolidin-2-yl)amino]benzoate
- (3) 2-phenylamino-1,3-thiazolidin-4-one,
- (4) (Z)-2-[(2-methoxyphenyl)imino]-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-one,
- (5) 2-[(3-methoxyphenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one,
- (6) 2-[(4-methoxyphenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one,
- (7) 2-[(3-methoxyphenyl)amino]-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-one,
- (8) 2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one,
- (9) (Z)-2-[(2-trifluoromethylphenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one,
- (10) (Z)-2-[(3-trifluoromethylphenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one,
- (11) 2-[(4-trifluoromethylphenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one,

- (12) (Z)-2-[(4-fluorophenyl)imino]-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-one,
- (13) 2-[(4-chlorophenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one,
- (14) 2-[(4-bromophenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one,
- (15) 2-[(4-bromophenyl)amino]-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-one.

With the use of X-ray diffraction method hydrogen atom position in the amidine group was determined. Only in the crystal structure of **11** the hydrogen atom could not be located in the Fourier map due to low crystal quality. In the other compounds the hydrogen atom was located at the exocyclic nitrogen atom (N6) (**1–3**, **5–8**, **13–15**) and at the endocyclic nitrogen atom (N3) (**4**, **9**, **10** and **12**). In the structural analysis concerning proton tautomerism differences between C2–N3 and C2–N6 in amine and imine forms were taken into consideration. In the amine form bond lengths C2–N3 and C2–N6 are approximately equal and have a partial double-bond character due to the mesomeric effect occurring in the amidine [(N3=C2–N6(-H))] and amide (O=C4–N3) groups. It is noteworthy that in both groups the direction of the electron flow is the same. In the imine form the mesomeric effect in both groups is also observed, however, the directions of the electron flow in amidine and amide groups are different. Due to the competitive character of these two effects the single C2–N3 and double C2–N6 bond lengths are not significantly different from the typical values.

The X-ray analysis showed that compounds revealing imine form (**4**, **9**, **10**, **12**) had only *Z* configuration. The compounds revealing amine form can display an antiperiplanar conformation (**2**, **3**, **5–7**, **11**, **15**) or a synperiplanar conformation (**1**, **8**, **13**, **14**). It seems that they are the only possible conformations in 2-phenyloamino(imino)-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. This effect can be related to the partially double character of C2–N6 bond which is responsible for the hindering rotation around this bond.

In molecules of **2**, **3**, **5–7**, **11**, **15** revealing antiperiplanar conformation, five- and six-membered rings are approximately coplanar and form the dihedral angles of 2.7 – 17.9°. In compounds with synperiplanar conformation only in the molecules of **1** (A and B) the dihedral angles between thiazolidinone and pyridinyl rings are comparable to the angle of compounds with antiperiplanar conformation. In the other compounds with synperiplanar conformation the dihedral angles values varies between 49.2° and 59.1°. This parameter is even larger in compounds with *Z* conformation (63.4 – 87.6°).

X-ray diffraction analysis showed that crystallization of compound **5** performed with the use of methanol, isopropanol and dimethylformamide (DMF) led to three different polymorphic forms. All of the obtained polymorphs belong to monoclinic system, however, the forms crystallized from methanol and DMF (**5-I** and **5-III**, respectively) belong to centrosymmetric $P2_1/c$ group while crystals obtained from isopropanol (**5-II**) belong to non-centrosymmetric group $P2_1$. In all of the observed polymorphic forms molecules revealed the same amine form and synperiplanar conformation. Unit cells of **5-I** and **5-III** were different in terms of shape and size. In the case of **5-I** asymmetric unit contains two symmetry independent molecules, while in the case of **5-III** only one of them is present. In the crystal of **5-II** crystallized from isopropanol, unlike **5-I** and **5-III**, no symmetry center is observed which results in only two molecules present in the unit cell.

It was shown that 2-amino(imino)-1,3-thiazolidin-4-one derivatives selected for X-ray analysis (**1-15**) crystallize in triclinic (**1-3**, **6**, **10**), monoclinic (**4**, **5-I-5-III**, **7-9**, **11-14**) and orthorhombic (**15**) system. Most of them belong to centrosymmetric space groups, *i.e.* $P\bar{1}$: **1-3**, **6**, **10**; $P2_1/c$: **4**, **5-I**, **5-III**, **7**, **8**; $P2_1/n$: **13**, **14**; $C2/c$: **9**, **12**. The other structures belong to noncentrosymmetric space groups $P2_1$: **5-II**, **11**; $Pca2_1$: **15**.

It was shown that in compounds **1-15** the main factor determining the crystal packing and the formation of the supramolecular structure are hydrogen bonds, involving both classical N-H \cdots O (**2**, **3**, **5-7**, **11**, **15**, N-H \cdots N (**1**, **4**, **8-10**, **12-14**), O-H \cdots O (**1**) and nonclassical C-H \cdots O (**1**, **4**, **5-I-5-III**, **6**, **8-10**, **12-14**), C-H \cdots X (X = Cl, Br) (**13**, **14**) ones, and C-H \cdots π (**5-I**, **5-III**) and $\pi\cdots\pi$ (**5-I**) interactions.

Isostructurality was observed only in the case of **13** and **14**. The only structural difference between these two compounds is halogen atom (Cl and Br, respectively) present in *para* position of phenyl ring.

In the second part of the thesis three new computer programs were described. The first one (CENTROMK) uses the exact probability density functions of module of the normalized structure factor to detect symmetry center in a crystal structure. The program uses two new symmetry center estimators: probability $|E|$ is less than $\frac{1}{4}$ [$p(|E| < \frac{1}{4})$], histogram to function fit parameter $[R]$ and three classical estimators: mean of $|E|$, $|E^2-1|$ and probability $|E| > 2$ [$\langle |E| \rangle$, $\langle |E^2-1| \rangle$, $p(|E| > 2)$]. Furthermore, the analysis of prediction error of center of symmetry with use of the five selected estimators were investigated on approximately 5200 crystal structures with observed structure factors $[F_{\text{obs}}]$ and with at least one atom in the

structure that has more than 30 electrons. This is the first time such analysis of a prediction error on a large set of compounds with structure factors is performed. The analysis showed that when the exact probability density function is used the prediction error within group of compounds with “heavy” atom is two times lower than with use of the asymptotic probability density function. However, the estimators are not equally reliable. The lowest prediction error was observed for the estimators $p(|E| < 1/4)$ and R . The most reliable among commonly applied estimators is $\langle |E| \rangle$. Estimator $p(|E| > 2)$ should be abandoned since it produces high prediction error.

In the next part ACHESYM web server and VIP algorithm for standardized placement of macromolecular models is described. The VIP (*volume intersection of proteins*) algorithm builds compact assembly with use of molecule volume analysis. It is recommended to use the ACHESYM server before submission the structure to the PDB database.

At the end program SIMMK is described. The program calculates the quantitative isostructuality index of molecules (I_a) and crystal structures (I_c) with use of new similarity function I_a . The automatic procedure for superposing atoms within molecule and crystal structure is presented. The similarity calculation is illustrated with three examples of structures with similar unit cells (pairs **13/14** , **2/6**, **4/8**). Moreover, the program may be used for superposition of molecules and packing motif presentation.

10. Piśmiennictwo

- Abhinit, M., Ghodke, M. i Pratima, N. A. (2009). Exploring potential of 4-thiazolidinone: a brief review. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, *1*, 47–64.
- Adams, P. D., Afonine, P. V., Bunkóczi, G., Chen, V. B., Davis, I. W., Echols, N., ... Zwart, P. H. (2010). *PHENIX*: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution. *Acta Cryst. D*, *66*, 213–221.
- Agarwal, O. P. (2009). *Organic Chemistry: Reactions and Reagents* (czterdzieste siódme.). Meerut: Prakashan Media (P) Ltd.
- Agilent. (2014). *CrysAlis PRO*. Yarnton, England: Agilent Technologies.
- Akerblom, E. (1967). 2-Aminothiazoline-4-one and 2-iminothiazolidine-4-one derivatives. Part II Tautomerism. *Acta Chem. Scand.*, *21*, 1437–1442.
- Allen, F. H. (2002). The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Cryst. B*, *58*, 380–388.
- Allen, F. H., Kennard, O., Watson, D. G., Brammer, L., Orpen, A. G. i Taylor, R. (1987). Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, S1–17.
- Amirthalingam, V. i Muralidharan, K. V. (1972a). The crystal and molecular structure of sulphur-containing heterocyclic ring compounds. I. 2-Amino-4-thiazolidinone-5-acetic acid. *Acta Cryst. B*, *28*, 2417–2421.
- Amirthalingam, V. i Muralidharan, K. V. (1972b). The crystal and molecular structure of sulphur-containing heterocyclic ring compounds. II. 2-Imino-4-thiazolidinone. *Acta Cryst. B*, *28*, 2421–2423.
- Ananthamurthy, R. V., Udupa, M. R. i Murthy, B. V. R. (1973). An x-ray study of 2-imino-4-oxo-1,3-thiazolidine and its hydrochloride. *Z. Kristallogr.*, *137*, 316–317.
- Andreasch, R. (1917). Über substituierte Rhodanine und einige ihrer Aldehydkondensationsprodukte. *Monatsh. Chem.*, *38*, 121–139.
- Andreasch, R. (1918). Über Aldehydderivate der Rhodanine und ihre Spaltungsprodukte. *Monatsh. Chem.*, *39*, 419–440.
- Angelova, S., Enchev, V., Markova, N., Denkova, P. i Kostova, K. (2004). Ab initio study of 2,4-substituted azolidines. I. Tautomerism. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, *711*, 201–207.
- Aroyo, M. I., Perez-Mato, J. M., Capillas, C., Kroumova, E., Ivantchev, S., Madariaga, G., ... Wondratschek, H. (2006). Bilbao Crystallographic Server: I. Databases and crystallographic computing programs. *Z. Kristallogr.*, *221*, 15–17.

- Basova, Y. G., Ramsh, S. M. i Ginak, A. I. (1981). Methylation of 2-amino- δ 2-thiazolin-4-one. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, *17* (17), 1046–1049 (773–776).
- Behbehani, H. i Ibrahim, H. M. (2012). 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Molecules*, *17*, 6362–6385.
- Belsky, A., Hellenbrandt, M., Karen, V. L. i Luksch, P. (2002). New developments in the Inorganic Crystal Structure Database (ICSD): accessibility in support of materials research and design. *Acta Cryst. B*, *58*, 364–369.
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.*, *28*, 235–242.
- Bernstein, F. C., Koetzle, T. F., Williams, G. J., Meyer, E. E. J., Brice, M. D., Rodgers, J. R., ... Tasumi, M. (1977). The Protein Data Bank: A Computer-based Archival File For Macromolecular Structures. *J. Mol. Biol.*, *112*, 535–542.
- Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. i Chang, N.-L. (1995). Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, *34*, 1555–1573.
- Betteridge, P. W., Carruthers, J. R., Cooper, R. I., Prout, K. i Watkin, D. J. (2003). *CRYSTALS* version 12: software for guided crystal structure analysis. *J. Appl. Cryst.*, *36*, 1487–1487.
- Beurskens, P. T., Beurskens, G., de Gelder, R., Garcia-Granda, S., Gould, R. O. i Smits, J. M. M. (2008). *The DIRDIF2008 program system*. The Netherlands: Crystallography Laboratory, University of Nijmegen.
- Bhandari, S. V., Bothara, K. G., Patil, A. A., Chitre, T. S., Sarkate, A. P., Gore, S. T., ... Khachane, C. V. (2009). Design, synthesis and pharmacological screening of novel antihypertensive agents using hybrid approach. *Bioorg. Med. Chem.*, *17*, 390–400.
- Blessing, R. H. (1995). An empirical correction for absorption anisotropy. *Acta Cryst. A*, *51*, 33–38.
- Bonde, C. G. i Gaikwad, N. J. (2004). Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, *12*, 2151–2161.
- Borkowski, L. A. i Cahill, C. L. (2004). A novel uranium-containing coordination polymer: poly[[aqua(benzene-1,3,5-tricarboxylato)dioxouranium(VI)] monohydrate]. *Acta Cryst. E*, *60*, m198–m200.
- Bourhis, L. J., Dolomanov, O. V., Gildea, R. J., Howard, J. A. K. i Puschmann, H. (2015). The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment – *Olex2* dissected. *Acta Cryst. A*, *71*, 59–75.

- Brown, F. C. (1961). 4-Thiazolidinones. *Chem. Rev.*, *61*, 463–521.
- Bruker. (2014). *APEX2, SAINT, XPREP and SADABS*. Madison, Wisconsin, USA.: Bruker AXS Inc.
- Bruno, I. J., Cole, J. C., Edgington, P. R., Kessler, M., Macrae, C. F., McCabe, P., ... Taylor, R. (2002). New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. *Acta Cryst. B*, *58*, 389–397.
- Bunkóczi, G., Vértesy, L. i Sheldrick, G. M. (2005). The Antiviral Antibiotic Feglymycin: First Direct-Methods Solution of a 1000+ Equal-Atom Structure. *Angew. Chem.*, *117*(9), 1364–1366.
- Burla, M. C., Caliandro, R., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Cuocci, C., Giacovazzo, C., ... Polidori, G. (2015). Crystal structure determination and refinement via *SIR2014*. *J. Appl. Cryst.*, *48*, 306–309.
- Charlier, C. i Michaux, C. (2003). Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Med. Chem.*, *38*, 645–659.
- Chen, H., Fan, Y.-H., Natarajan, A., Guo, Y., Iyasere, J., Harbinski, F., ... Halperin, J. A. (2004). Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione and 2,4-thione derivatives as inhibitors of translation initiation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *14*, 5401–5405.
- Chen, S., Chen, L., Le, N. T., Zhao, C., Sidduri, A., Lou, J. P., ... Vassilev, L. T. (2007). Synthesis and activity of quinolinyl-methylene-thiazolinones as potent and selective cyclin-dependent kinase 1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *17*, 2134–2138.
- Chohan, Z. H., Youssoufi, M. H., Jarrahpour, A. i Ben Hadda, T. (2010). Identification of antibacterial and antifungal pharmacophore sites for potent bacteria and fungi inhibition: indolenyl sulfonamide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, *45*, 1189–1199.
- Cochran, W. i Woolfson, M. M. (1955). The theory of sign relations between structure factors. *Acta Cryst.*, *8*, 1–12.
- Comrie, A. M. (1964). *J. Chem. Soc.*, 3478–3480.
- Coutsias, E. A., Seok, C. i Dill, K. A. (2004). Using quaternions to calculate RMSD. *J. Comput. Chem.*, *25*, 1849–1857.
- Cradwick, P. D. (1975). Is maleic hydrazide a pyrimidine or purine analogue? *Nature*, *258*, 774–774.
- Cranswick, L. M. D. (2008). Busting out of crystallography's Sisyphian prison: from pencil and paper to structure solving at the press of a button: past, present and future of crystallographic software development, maintenance and distribution. *Acta Cryst. A*, *64*, 65–87.

- Cranswick, L. M. D. (2009). Age Concern. *Commission on Crystallographic Computing Computing Newsletter No. 10*, *Commission on Crystallographic Teaching, International Union of Crystallography Teaching Newsletter No. 3*.
- Cremer, D. i Pople, J. A. (1975). General definition of ring puckering coordinates. *J. Am. Chem. Soc.*, *97*, 1354–1358.
- Czapinska, H., Otlewski, J., Krzywda, S., Sheldrick, G. M. i Jaskólski, M. (2000). High-resolution structure of bovine pancreatic trypsin inhibitor with altered binding loop sequence. *J. Mol. Biol.*, *295*, 1237–1249.
- Dains, F. B. i Eberly, F. (1933). The Alkyl Derivatives of the Mono Substituted Thiazolidones. I. *J. Am. Chem. Soc.*, *55*, 3859–3863.
- Dauter, Z. (2013a). On optimal placement of molecules in the unit cell. *Acta Cryst. D*, *69*, 872–878.
- Dauter, Z. (2013b). Placement of molecules in (not out of) the cell. *Acta Cryst. D*, *69*, 2–4.
- Dauter, Z., Wlodawer, A., Minor, W., Jaskolski, M. i Rupp, B. (2014). Avoidable errors in deposited macromolecular structures: an impediment to efficient data mining. *IUCrJ*, *1*, 179–193.
- Davis, J. A. i Dains, F. B. (1935). Some Alkyl Derivatives of Certain Aryl Substituted Thiazolidones 1. *J. Am. Chem. Soc.*, *57*, 2627–2630.
- Day, G. M., Cooper, T. G., Cruz-Cabeza, A. J., Hejczyk, K. E., Ammon, H. L., Boerrigter, S. X. M., ... Schweizer, B. (2009). Significant progress in predicting the crystal structures of small organic molecules – a report on the fourth blind test. *Acta Cryst. B*, *65*, 107–125.
- Day, G. M., Motherwell, W. D. S., Ammon, H. L., Boerrigter, S. X. M., Della Valle, R. G., Venuti, E., ... Verwer, P. (2005). A third blind test of crystal structure prediction. *Acta Cryst. B*, *61*, 511–527.
- Desiraju, G. R. (2007). Crystal Engineering: A Holistic View. *Angew. Chem.*, *46*, 8342–8356.
- Ding, Y., Smith, K. L., Varaprasad, C. V. N. S., Chang, E., Alexander, J. i Yao, N. (2007). Synthesis of thiazolone-based sulfonamides as inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *17*, 841–845.
- Diouf, O., Depreux, P., Lesieur, D., Poupaert, J. i Caignard, D. (1995). Synthesis and evaluation of new 2-piperazinylbenzothiazoles with high 5-HT1A and 5-HT3 affinities. *Eur. J. Med. Chem.*, *30*, 715–719.
- Dixon, A. E. i Taylor, J. (1908). III. Acylogens and thiocarbamides. *J. Chem. Soc., Trans.*, *93*, 18–30.
- Dixon, A. E. i Taylor, J. (1912). LXIV. Substituted isothiohydantoin. *J. Chem. Soc., Trans.*, *101*, 558–570.

- Django Software Foundation. (2014). *Django. The web framework for perfectionists with deadlines*. Lawrence, Kansas, USA.
- Dobosz, R. i Zakrzewska, A. (2009). Tautomerism and aromaticity of the 1-(pyridin-2-yl)-3-(quinolin-2-yl)acetone molecule. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 896, 30–33.
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K. i Puschmann, H. (2009). *OLEX2*: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.*, 42, 339–341.
- Downs, R. T. i Hall-Wallace, M. (2003). The American Mineralogist Crystal Structure Database. *Am. Mineral.*, 88, 247–250.
- Dziembowska, T., Jagodzińska, E., Rozwadowski, Z. i Kotfica, M. (2001). Solvent effect on intramolecular proton transfer equilibrium in some N-(R-salicylidene)-alkylamines. *J. Mol. Struct.*, 598, 229–234.
- Dziubek, K. F. i Katrusiak, A. (2004). Quantitative comparisons of structures. *Z. Kristallogr.*, 219, 1–11.
- Dzyabchenko, A. V. (1994). Method of crystal-structure similarity searching. *Acta Cryst. B*, 50, 414–425.
- Eggeman, A., White, T. i Midgley, P. (2009). Symmetry-modified charge flipping. *Acta Cryst. A*, 65, 120–127.
- Elguero, J., Katritzky, A. R. i Denisko, O. V. (2000). Prototropic Tautomerism of Heterocycles: Heteroaromatic Tautomerism - General Overview and Methodology. W *Advances in Heterocyclic Chemistry Volume 76, Part 1* (ss. 2–64). San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo: Academic Press.
- Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A. R. i Linda, P. (1976). The Tautomerism of Heterocycles. W *Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1*. New York, San Francisco, London: Academic Press.
- Emsley, P., Lohkamp, B., Scott, W. G. i Cowtan, K. (2010). Features and Development of Coot. *Acta Cryst. D*, 66, 486–501.
- Enchev, V., Markova, N. i Angelova, S. (2005). Ab initio study of 2,4-substituted azolidines. II. Amino-imino tautomerism of 2-aminothiazolidine-4-one and 4-aminothiazolidine-2-one in water solution. *J. Phys. Chem. A*, 109, 8904–8913.
- Engoyan, A. P., Peresleni, E. M., Vlasova, T. F., Chizhevskaya, I. I. i Sheinker, Y. N. (1978). Tautomerism and spatial isomerism in the 2-phenylaminothiazolin-4-one series. *Khim. Geterotsykl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 14 (14), 190–195 (148–153).
- Etter, M. C. (1990). Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Acc. Chem. Res.*, 23, 120–126.

- Etter, M. C., MacDonald, J. C. i Bernstein, J. (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Cryst. B*, *46*, 256–262.
- Evans, P. (2006). Scaling and assessment of data quality. *Acta Cryst. D*, *62*, 72–82.
- Fábián, L. i Kálmán, A. (1999). Volumetric measure of isostructurality. *Acta Cryst. B*, *55*, 1099–1108.
- Fábián, L. i Kálmán, A. (2004). Isostructurality in one and two dimensions: isostructurality of polymorphs. *Acta Cryst. B*, *60*, 547–558.
- Farrugia, L. J. (2012). *WinGX* and *ORTEP for Windows*: an update. *J. Appl. Cryst.*, *45*, 849–854.
- Fienup, J. R. (1982). Phase retrieval algorithms: a comparison. *Appl. Opt.*, *21*, 2758–2769.
- Flack, H. D. (1983). On enantiomorph-polarity estimation. *Acta Cryst. A*, *39*, 876–881.
- Friedrichsen, W., Traulsen, T., Elguero, J. i Katritzky, A. R. (2000). Tautomerism of Heterocycles: Five-Membered Rings with One Heteroatom. W *Advances in Heterocyclic Chemistry, Volume 76, Part 2*. San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo: Academic Press.
- Galstyan, L. K., Karapetyan, A. A., Gukasyan, A. O., Avetisyan, A. A. i Struchkov, Y. T. (1986). *Arm. Khim. Zh.*, *39*, 688–693.
- Gawande, S. S., Warangkar, S. C., Bandgar, B. P. i Khobragade, C. N. (2013). Synthesis of new heterocyclic hybrids based on pyrazole and thiazolidinone scaffolds as potent inhibitors of tyrosinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *21*, 2772–2777.
- Gerchberg, R. W. i Saxton, W. O. (1972). A practical algorithm for the determination of the phase from image and diffraction plane pictures. *Optik (Jena)*, *35*, 237–246.
- Geronikaki, A., Eleftheriou, P., Vicini, P., Alam, I., Dixit, A. i Saxena, A. K. (2008). 2-Thiazolylimino/heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as new agents with SHP-2 inhibitory action. *J. Med. Chem.*, *51*, 5221–5228.
- Goel, B., Ram, T., Tyagi, R., Bansal, E., Kumar, A., Mukherjee, D. i Sinha, J. N. (1999). 2-Substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, *34*, 265–269.
- Gražulis, S., Chateigner, D., Downs, R. T., Yokochi, A. F. T., Quirós, M., Lutterotti, L., ... Le Bail, A. (2009). Crystallography Open Database – an open-access collection of crystal structures. *J. Appl. Cryst.*, *42*, 726–729.
- Gražulis, S., Daškevič, A., Merkys, A., Chateigner, D., Lutterotti, L., Quirós, M., ... Le Bail, A. (2012). Crystallography Open Database (COD): an open-access collection of crystal structures and platform for world-wide collaboration. *Nucleic Acids Res.*, *40*, D420–D427.

- Grimmett, M. R. (1984). Imidazoles and their Benzo Derivatives: (i) Structure. W *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (ss. 345–372). Elsevier.
- Grosse-Kunstleve, R. W., Sauter, N. K., Moriarty, N. W. i Adams, P. D. (2002). The *Computational Crystallography Toolbox*: crystallographic algorithms in a reusable software framework. *J. Appl. Cryst.*, *35*, 126–136.
- Gzella, A. K. (1999). Triterpenoide. XVI. 2-Formylderivate des Oleanonsäuremethylesters und *Allo*-betulons. *Acta Cryst. C*, *55*, 1730–1733.
- Gzella, A. K. (2006). *Badania struktury produktów chemicznych przekształceń pochodnych kwasu oleanolowego oraz studia nad strukturą kryształów triterpenoidów pochodnych oleananu*. Poznań.
- Gzella, A. K. (2015). dane niepublikowane.
- Gzella, A. K., Kowiel, M., Suseł, A., Wojtyra, M. N. i Lesyk, R. (2014). Heterocyclic tautomerism: reassignment of two crystal structures of 2-amino-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Acta Cryst. C*, *70*, 812–816.
- Gzella, A. K., Linkowska, E., Zaprutko, L. i Wrzeciono, U. (1999). Triterpenoide. XIV. [2,3-*d*]Isoxazoltriterpenderivate. *Acta Cryst. C*, *55*, 1031–1034.
- Hauptman, H. i Karle, J. (1956). Structure invariants and seminvariants for noncentrosymmetric space groups. *Acta Cryst.*, *9*, 45–55.
- Havrylyuk, D., Mosula, L., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Gzella, A. i Lesyk, R. (2010). Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, *45*, 5012–5021.
- Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A. i Lesyk, R. (2009). Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, *44*, 1396–1404.
- Hirshfeld, F. L. (1968). Symmetry in the generation of trial structures. *Acta Cryst. A*, *24*, 301–311.
- Holla, B. S., Malini, K. V., Rao, B. S., Sarojini, B. K. i Kumari, N. S. (2003). Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, *38*, 313–318.
- Hosseinzadeh, N., Hasani, M., Foroumadi, A., Nadri, H., Emami, S., Samadi, N., ... Shafiee, A. (2013). 5-Nitro-heteroarylidene analogs of 2-thiazolylimino-4-thiazolidinones as a novel series of antibacterial agents. *Med. Chem. Res.*, *22*, 2293–2302.
- Hübschle, C. B., Sheldrick, G. M. i Dittrich, B. (2011). ShelXle: a Qt graphical user interface for SHELXL. *J. Appl. Cryst.*, *44*, 1281–1284.

- Hundt, R., Schön, J. C., Neelamraju, S., Zagorac, J. i Jansen, M. (2013). CCL: an algorithm for the efficient comparison of clusters. *J. Appl. Cryst.*, *46*, 587–593.
- Jacobson, P. (1887). Zur Kenntniss der orthoamidirten aromatischen Mercaptane. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, *20*, 1895–1903.
- Jacobson, P. (1888). Zur Kenntniss der orthoamidirten aromatischen Mercaptane. III. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, *21*, 2624–2631.
- Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K. i Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorg. Med. Chem.*, *20*, 3378–3395.
- Johnson, A. R., Marletta, M. A. i Dyer, R. D. (2001). Slow-Binding Inhibition of Human Prostaglandin Endoperoxide Synthase-2 with Darbufelone, an Isoform-Selective Antiinflammatory Di-*tert*-butyl Phenol. *Biochemistry*, *40*, 7736–7745.
- Jones, P. R. (1963). Ring-Chain Tautomerism. *Chem. Rev.*, *63*, 461–487.
- Kabsch, W. (1976). A solution for the best rotation to relate two sets of vectors. *Acta Cryst. A*, *32*, 922–923.
- Kabsch, W. (1978). A discussion of the solution for the best rotation to relate two sets of vectors. *Acta Cryst. A*, *34*, 827–828.
- Kabsch, W. (2010). XDS. *Acta Cryst. D*, *66*, 125–132.
- Kador, P. F., Kinoshita, J. H. i Sharpless, N. E. (1985). Aldose reductase inhibitors: a potential new class of agents for the pharmacological control of certain diabetic complications. *J. Med. Chem.*, *28*, 841–849.
- Kálmán, A., Argay, G., Scharfenberg-Pfeiffer, D., Höhne, E. i Ribár, B. (1991). 'Main-part' isostructuralism of several cardenolides and bufadienolides. Structures of three cardenolides: (21S)-methyldigitoxigenin, uzarigenin and sarmentogenin methanol solvate. *Acta Cryst. B*, *47*, 68–77.
- Kálmán, A., Párkányi, L. i Argay, G. (1993). Classification of the isostructurality of organic molecules in the crystalline state. *Acta Cryst. B*, *49*, 1039–1049.
- Karle, J. i Hauptman, H. (1956). A theory of phase determination for the four types of non-centrosymmetric space groups $1P222$, $2P22$, $3P_12$, $3P_22$. *Acta Cryst*, *9*, 635–651.
- Katritzky, A. R., Boulton, A. J. i Lagowski, J. M. (Red.). (1963). *Advances in Heterocyclic Chemistry Volume 2*. New York, London: Academic Press.
- Katritzky, A. R., Hall, C. D., El-Gendy, B. E. D. M. i Draghici, B. (2010). Tautomerism in drug discovery. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 475–484.
- Katritzky, A. R., Karelson, M. i Harris, P. A. (1991). Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds. *Heterocycles*, *32*, 329–369.

- Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Joule, J. A. i Zhdankin, V. V. (2010). *Handbook of Heterocyclic Chemistry* (trzecie.). Oxford: Elsevier.
- Katrusiak, A. (1993). A new polymorph of maleic hydrazide. *Acta Cryst. C*, 49, 36–39.
- Khovratovich, N. N. i Chizhevskaya, I. I. (1967). The problem of the tautomerism of 2-iminothiazolidin-4-one and some of its derivatives. *Khim. Geterotsykl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 3 (3), 637–641 (513–515).
- Khronos Group. (2013). *OpenGL*. Beaverton, USA.
- Knauf, H., Liebig, R., Schollmeyer, P., Rosenthal, J., Kölle, E. U. i Mutschler, E. (1984). Pharmacodynamics and kinetics of etozolin/ozolinone in hypertensive patients with normal and impaired kidney function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 26, 687–693.
- Koch, E., Fischer, W. i Muller, U. (2005). Normalizers of space groups and their use in crystallography. W T. Hahn (Red.), *International tables for crystallography. Volume A* (T. 15). Heidelberg: Springer.
- Kowiel, M. (2013). Normalized structure factor analysis with the *CentroMK* program. *J. Appl. Cryst.*, 46, 88–92.
- Kowiel, M., Jaskolski, M. i Dauter, Z. (2014). *ACHESYM*: an algorithm and server for standardized placement of macromolecular models in the unit cell. *Acta Cryst. D*, 70, 3290–3298.
- Koziarska-Rościszewska, M. (2001). Wczesna diagnostyka neuropatii cukrzycowej i prewencja amputacji kończyn dolnych, u chorych na cukrzycę, w warunkach praktyki lekarza POZ, ze szczególnym uwzględnieniem monofilamentu nylonowego (Semmes-Weinstein) 5.07/10. *Medycyna Rodzinna*, 3-4, 148–154.
- Kumar, A., Jain, S. K. i Rastogi, R. C. (2004). A PM3 study of tautomerism in some 3,3'-methylenebis[4-hydroxycoumarin] systems. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 678, 55–61.
- Kumar, A., Rajput, C. S. i Bhati, S. K. (2007). Synthesis of 3-[4'-(p-chlorophenyl)-thiazol-2'-yl]-2-[(substituted) azetidinone/thiazolidinone)-aminomethyl]-6-bromoquinazolin-4-ones as anti-inflammatory agent. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 3089–3096.
- Laar, C. (1885). Über die Möglichkeit mehrerer Strukturformeln für dieselbe chemische Verbindung. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 18, 648–657.
- Laar, C. (1886). Über die Hypothese der wechselnden Bindung. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 19, 730–741.
- Ladjarafi, A., Meghezzi, H. i Boucekkine, A. (2004). A DFT study of the tautomeric equilibria of substituted pyridone-like derivatives: Sulphur versus oxygen and imino effect. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 709, 129–134.

- Lakhan, R. i Singh, R. L. (1991). Synthesis and evaluation of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-4-thiazolidinones and their 5-arylidene derivatives as potential fungicides. *J. Agric. Food Chem.*, *39*, 580–583.
- Lesyk, R. (2015). Przekaz ustny.
- Lesyk, R., Vladzimirska, O., Holota, S., Zaprutko, L. i Gzella, A. (2007). New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: synthesis and anticancer evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, *42*, 641–648.
- Lesyk, R. i Zimenkovsky, B. (2004). 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry. *Curr. Org. Chem.*, *8*, 1547–1577.
- Lesyk, R., Zimenkovsky, B., Atamanyuk, D., Jensen, F., Kieć-Kononowicz, K. i Gzella, A. (2006). Anticancer thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physico-chemical properties, and computational studies. *Bioorg. Med. Chem.*, *14*, 5230–5240.
- Lesyk, R., Zimenkovsky, B., Kaminsky, D. V., Kryshchyn, A. P., Havryluk, D. Y., Atamanyuk, D. V., ... Khylyuk, D. V. (2011). Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group. *Biopolymers and Cell*, *27*, 107–117.
- Levshin, I. B., Grigor'eva, I. V., Tsurkan, A. A., Tarasyavichus, E. L., V'yunov, K. A. i Ginak, A. I. (1985). Investigation of the reactivities and tautomerism of azolidones. 52. Synthesis of 2- and 3-allyl-substituted pseudothiohydantoins. *Khim. Geterotsykl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, *21* (21), 336–338 (277–279).
- Levshin, I. B., Grigor'eva, I. V., Tsurkan, A. A., V'yunov, K. A. i Ginak, A. I. (1985). Investigation of the reactivities and tautomerism of azolidines. 53. Synthesis of 5-arylidene-2-allylamino- δ^2 -thiazolin-4-ones and 5-arylidene-2-imino-3-allylthiazolidin-4-ones, K. *Khim. Geterotsykl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, *21* (21), 494–497 (410–413).
- Loh, W.-S., Fun, H.-K., Ragavan, R. V., Vijayakumar, V. i Sarveswari, S. (2011). 4-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one. *Acta Cryst. E*, *67*, o151–o152.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., ... Wood, P. A. (2008). *Mercury CSD 2.0* – new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J. Appl. Cryst.*, *41*, 466–470.
- Mahapatra i Rout, M. K. (1956). Preparation of 4 thiazolidones and their 5 sulphonamidophenylazo derivative. *J. Ind. Chem. Soc.*, *33*, 17.
- Mahboobi, S., Sellmer, A., Höcher, H., Eichhorn, E., Bär, T., Schmidt, M., ... Beckers, T. L. (2006). [4-(imidazol-1-yl)thiazol-2-yl]phenylamines. A novel class of highly potent colchicine site binding tubulin inhibitors: synthesis and cytotoxic activity on selected human cancer cell lines. *J. Med. Chem.*, *49*, 5769–5776.

- Mameli, E. i Zorzi, L. (1954). Amidine derivatives of thiazolidine. *Farmaco. Sci.*, *9*, 691–707.
- McCoy, A. J., Grosse-Kunstleve, R. W., Adams, P. D., Winn, M. D., Storoni, L. C. i Read, R. J. (2007). Phaser crystallographic software. *J. Appl. Cryst.*, *40*(4), 658–674.
- Mennucci, B., Toniolo, A. i Tomasi, J. (2001). A Theoretical Study of Guanine from Gas Phase to Aqueous Solution: Role of Tautomerism and its Implications in Absorption and Emission Spectra. *J. Phys. Chem. A*, *105*, 7126–7134.
- Meyer, P. J. (1877). Über substituirte Sulfohydantoïne. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, *10*, 1965–1967.
- Millane, R. P. (1990). Phase retrieval in crystallography and optics. *J. Opt. Soc. Am.*, *7*, 394–411.
- Miller, R., Gallo, S. M., Khalak, H. G. i Weeks, C. M. (1994). SnB: crystal structure determination via shake-and-bake. *J. Appl. Cryst.*, *27*, 613–621.
- Minkin, V. I., Garnovskii, D., Elguero, J., Katritzky, A. L. i Denisko, O. V. (2000). Tautomerism of Heterocycles: Five-Membered Rings with Two or More Heteroatoms. *W Advances in Heterocyclic Chemistry Volume 76, Part 3*. San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo: Academic Press.
- Minkin, V. I., Olekhnovich, L. P. i Zhdanov, Y. A. (1977). *Molecular Design of Tautomeric Systems*. Rostov-on-Don, USSR: Rostov-on-Don University Publishing House.
- Minkin, V. I., Olekhnovich, L. P. i Zhdanov, Y. A. (1981). Molecular Design of Tautomeric Compounds. *Acc. Chem. Res.*, *14*, 210–217.
- Minor, W., Cymborowski, M., Otwinowski, Z. i Chruszcz, M. (2006). HKL-3000: the integration of data reduction and structure solution--from diffraction images to an initial model in minutes. *Acta Cryst. D*, *62*, 859–866.
- Nagy, P. I. i Fabian, W. M. F. (2006). Theoretical study of the enol imine - enamionone tautomeric equilibrium in organic solvents. *J. Phys. Chem. B*, *110*, 25026–25032.
- Najer, H., Giudicelli, R., Morel, C. i Menin, J. (1963). *Bull. Chem. Soc. Fr.*, 1022.
- Nami, R., Lucani, B., Pavese, G., Panza, F., Moscato, D., Martinelli, M. i Gennari, C. (1991). Acute antihypertensive, diuretic and metabolic effects of etozolin and chlorthalidone. *Panminerva Med.*, *33*, 157–163.
- NATO Advanced Study Institute on Evolving Methods for Macromolecular Crystallography: the Structural Path to the Understanding of the Mechanism of Action of CBRN Agents. (2007). *Evolving methods for macromolecular crystallography: the structural path to the understanding of the mechanisms of action of CBRN agents*. (R. J. Read i J. Sussman, Red.). Dordrecht: Springer Verlag.

- Nau, H., Steldinger, R. i Ivan, E. (1982). Placental transfer of etozolin and ozolinone during the first half of gestation in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, *23*, 253–260.
- Newkome, G. R. i Nayak, A. (1980). 4-Thiazolidinones. W *Advances in Heterocyclic Chemistry* (T. 25, ss. 83–112). Elsevier.
- Nowaczyk, A., Kowiel, M., Gzella, A., Fijałkowski, L., Horishny, V. i Lesyk, R. (2014). Conformational space and vibrational spectra of 2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one. *J. Mol. Model.*, *20*, 2366 (1–9).
- O’Neil, M. J. (Red.). (2001). *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals* (13th ed.). Whitehouse Station, N.J: Merck.
- Ostapiuk, Y. V., Obushak, M. D., Matychuk, V. S., Naskrent, M. i Gzella, A. K. (2012). A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Tetrahedron Lett.*, *53*, 543–545.
- Oszlányi, G. i Sütő, A. (2004). *Ab initio* structure solution by charge flipping. *Acta Cryst. A*, *60*, 134–141.
- Oszlányi, G. i Sütő, A. (2005). *Ab initio* structure solution by charge flipping. II. Use of weak reflections. *Acta Cryst. A*, *61*, 147–152.
- Oszlányi, G. i Sütő, A. (2008). The charge flipping algorithm. *Acta Cryst. A*, *64*, 123–134.
- Otwinowski, Z. i Minor, W. (1997). Processing of X-ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode. W C. W. Carter Jr i R. M. Sweet (Red.), *Methods Enzymol.* (Macromolecular Crystallography, Part A., T. 276, ss. 307–326). New York: Academic Press.
- Pacholczyk, M., Ferenc, T. i Kowalski, J. (2008). Zespół metaboliczny. Część III: postępowanie prewencyjne i terapeutyczne w zespole metabolicznym. *Postępy Hig. Med. Dosw. (online)*, *62*, 559–570.
- Palatinus, L. i Chapuis, G. (2007). *SUPERFLIP* – a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions. *J. Appl. Cryst.*, *40*, 786–790.
- Palatinus, L., Steurer, W. i Chapuis, G. (2007). Extending the charge-flipping method towards structure solution from incomplete data sets. *J. Appl. Cryst.*, *40*, 456–462.
- Palatinus, L. i van der Lee, A. (2008). Symmetry determination following structure solution in *P* 1. *J. Appl. Cryst.*, *41*, 975–984.
- Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G. i DeClercq, E. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. *Eur. J. Pharm. Sci.*, *9*, 25–31.
- Pereseleni, E. M., Sheinker, Y. N. i Zosimova, N. . (1965). *Zh. Fiz. Khim.*, *39*, 926–931.

- Petříček, V., Dušek, M. i Palatinus, L. (2014). Crystallographic Computing System JANA2006: General features. *Z. Kristallogr.*, 229, 345–352.
- Pohloudek-Fabini, R. i Schröpl, E. (1968). On the knowledge of acid isothiocyanates. 3. Conversion of acid isothiocyanates with aromatic amines to unsymmetrically disubstituted acylthioureas (II). *Die Pharmazie*, 23, 561–566.
- Prabhakar, Y. S., Raja Solomon, V., Gupta, M. K. i Katti, S. B. (2006). Erratum to QSAR Studies on Thiazolidines: A Biologically Privileged Scaffold. W S. P. Gupta (Red.), *QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II* (T. 4, ss. 297–297). Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- Pujari, H. K. i Rout, M. K. (1954). *J. Ind. Chem. Soc.*, 31, 701–703.
- Pujari, H. K. i Rout, M. K. (1955). *J. Sci. Ind. Res.*, 14B, 563.
- Python Software Foundation. (2014). *Python*. Delaware, USA.
- Qt Company. (2014). *Qt Project*. Oslo, Norway.
- Rabinovich, S., Shmueli, U., Stein, Z., Shashua, R. i Weiss, G. H. (1991a). Exact random-walk models in crystallographic statistics. VII. An all-space-group study of the effects of atomic heterogeneity on the P.D.F.'s of magnitude of [E]. *Acta Cryst. A*, 47, 336–340.
- Rabinovich, S., Shmueli, U., Stein, Z., Shashua, R. i Weiss, G. H. (1991b). Exact random-walk models in crystallographic statistics. VI. P.D.F.'s of magnitude of [E] for all plane groups and most space groups. *Acta Cryst. A*, 47, 328–335.
- Raczyńska, E. D., Kosińska, W., Ośmiałowski, A. B. i Gawinecki, R. (2005). Tautomeric Equilibria in Relation to pi-Electron Delocalization. *Chem. Rev.*, 105, 3561–3612.
- Ramirez, M. A. i Borja, N. L. (2008). Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy*, 28, 646–655.
- Ramsh, S. M. (1986). 2-Hydroxymethylamino-4-thiazolinone. Confirmation and chelate formation. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 672–678 (551–557).
- Ramsh, S. M., Basova, Y. G., Ginak, A. I., Smorygo, N. A. i Rodin, A. A. (1982). 2-Amino- Δ^2 -thiazolin-4-ones in acylation reactions. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 30–34 (24–28).
- Ramsh, S. M., Ginak, A. I., Smorygo, N. A., Basova, Y. G. i Sochilin, E. G. (1978). Structure and dual reactivity of 2-phenylpemoline. *Zh. Org. Khim.*, 1327–1332.
- Ramsh, S. M., Smorygo, N. A. i Ginak, A. I. (1984). Structure of 2-amino-4-thiazolinone. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 1066–1070 (865–869).

- Ramsh, S. M., Smorygo, N. A. i Khrabrova, E. S. (1985). Structure of 2-amino-4-thiazolinone and its 2-aryl derivatives in the crystalline state. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 21 (21), 32–37 (24–29).
- Ramsh, S. M., Smorygo, N. A., Khrabrova, E. S. i Ginak, A. I. (1986). NMR spectral study of the structure of 2-amino-4-thiazolinones. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 544–548 (447–451).
- Ramsh, S. M., Solov'eva, S. Y. i Ginak, A. I. (1983a). Investigation of the reactivities and tautomerism of azolidines. 46. PMR spectra and structures of the products of hydroxymethylation and aminomethylation of 2-imino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 19 (19), 928–932 (745–749).
- Ramsh, S. M., Solov'eva, S. Y. i Ginak, A. I. (1983b). Structure of 2-imino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 19 (19), 764–768 (611–614).
- Ramsh, S. M., Solov'eva, S. Y. i Ginak, A. I. (1983c). Structure of methylated derivatives of 2-imino-5-benzylidene-4-thiazolidinone. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 19 (19), 761–763 (608–610).
- Ramsh, S. M., V'yunov, K. A., Ginak, A. I. i Sochilin, E. G. (1972). Investigation of the reactivity and tautomerism of azolidines: X. Synthesis of 2-imino-4-thiazolidones. *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, 8 (8), 775–779 (701–704).
- Ranga, R., Sharma, V. i Kumar, V. (2013). New thiazolidinyl analogs containing pyridine ring: synthesis, biological evaluation and QSAR studies. *Med. Chem. Res.*, 22, 1538–1548.
- Reginato, M. J., Bailey, S. T., Krakow, S. L., Minami, C., Ishii, S., Tanaka, H. i Lazar, M. A. (1998). A potent antidiabetic thiazolidinedione with unique peroxisome proliferator-activated receptor gamma-activating properties. *J. Biol. Chem.*, 273, 32679–32684.
- Rizzo, N. (1898). Sullacido o feniltioidantoinico. *Gazz. Chim. Ital.*, 28, 68–82.
- Rutheford, J. S. (1997). On comparing lattice parameters among isostructural molecular crystals. *Acta Chim. Hung.*, 134, 395–405.
- Sayre, D. (1952). The squaring method: a new method for phase determination. *Acta Cryst.*, 5, 60–65.
- Schrödinger. (2014). The PyMOL Molecular Graphics System (Wersja 1.7.4). New York, NY: Schrödinger, LLC.
- Sheldrick, G. M. (2008). A short history of *SHELX*. *Acta Cryst. A*, 64, 112–122.
- Sheldrick, G. M. (2010). Experimental phasing with *SHELXC / D / E*: combining chain tracing with density modification. *Acta Cryst. D*, 66, 479–485.

- Shioi, S., Ose, T., Maenaka, K., Shiroishi, M., Abe, Y., Kohda, D., ... Ueda, T. (2005). Crystal structure of a biologically functional form of PriB from *Escherichia coli* reveals a potential single-stranded DNA-binding site. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, *326*, 766–776.
- Shmueli, U. (2012). Structure-factor statistics and crystal symmetry. *J. Appl. Cryst.*, *45*, 389–392.
- Shmueli, U., Rabinovich, S. i Weiss, G. H. (1990). Exact random-walk models in crystallographic statistics. V. Non-symmetrically bounded distributions of structure-factor magnitudes. *Acta Cryst. A*, *46*, 241–246.
- Shmueli, U. i Weiss, G. H. (1987). Exact random-walk models in crystallographic statistics. III. Distributions of $|E|$ for space groups of low symmetry. *Acta Cryst. A*, *43*, 93–98.
- Shmueli, U. i Weiss, G. H. (1988). Exact random-walk models in crystallographic statistics. IV. P.d.f.'s of E allowing for atoms in special positions. *Acta Cryst. A*, *44*, 413–417.
- Shmueli, U., Weiss, G. H. i Keifer, J. E. (1985). Exact random-walk models in crystallographic statistics. II. The bicentric distribution for the space group $P-1$. *Acta Cryst. A*, *41*, 55–59.
- Shmueli, U., Weiss, G. H., Kiefer, J. E. i Wilson, A. J. C. (1984). Exact random-walk models in crystallographic statistics. I. Space groups $P-1$ and $P1$. *Acta Cryst. A*, *40*, 651–660.
- Shmueli, U. i Wilson, A. J. C. (2006). Statistical properties of the weighted reciprocal lattice. W U. Shmueli (Red.), *International Tables for Crystallography* (pierwsze., T. B, ss. 190–209). Chester, England: International Union of Crystallography.
- Smith, M. B. i March, J. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (szóste.). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Solov'eva, S. Y., Ramsh, S. M. i Ginak, A. I. (1983a). Investigation of the reactivities and tautomerism of azolidines. 41. "Anomalous" products of aminomethylation of 2-iminothiazolidin-4-one with aqueous formaldehyde and primary amines. *Khim. Geterotsykl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, *19* (19), 1204–1209 (961–966).
- Solov'eva, S. Y., Ramsh, S. M. i Ginak, A. I. (1983b). Investigation of the reactivities and tautomerism of azolidines. 42. 2-Iminothiazolidin-4-ones in the mannich reaction with secondary amines. *Khim. Geterotsykl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp.)*, *19* (19), 1352–1356 (1076–1080).
- Solov'eva-Yavits, S. Y., Ramsh, S. M. i Ginak, A. I. (1981). Investigation of the reactivities and tautomerism of azolidines. 40. 2-iminothiazolidin-4-one in the

- mannich reaction. *Khim. Geterotsykl. Soedin. (Chem. Heterocycl. Comp)*, 17 (17), 477–480 (340–343).
- Song, Y., Connor, D. T., Doubleday, R., Sorenson, R. J., Sercel, A. D., Unangst, P. C., ... Dyer, R. D. (1999). Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo evaluations of substituted di-tert-butylphenols as a novel class of potent, selective, and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. 1. Thiazolone and oxazolone series. *J. Med. Chem.*, 42, 1151–1160.
- Spek, A. L. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Cryst. D*, 65, 148–155.
- Steel, P. J. i Guard, J. A. M. (1994). Heterocyclic tautomerism. VI. A redetermination and reassignment of the structure of 2-aminothiazol-4(5H)-one (pseudothiohydantoin). *Acta Cryst. C*, 50, 1721–1723.
- Subtel'na, I., Atamanyuk, D., Szymańska, E., Kieć-Kononowicz, K., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., ... Lesyk, R. (2010). Synthesis of 5-arylidene-2-amino-4-azolones and evaluation of their anticancer activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 5090–5102.
- Teraishi, F., Wu, S., Sasaki, J., Zhang, L., Davis, J. J., Guo, W., ... Fang, B. (2005a). JNK1-dependent antimitotic activity of thiazolidin compounds in human non-small-cell lung and colon cancer cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 62, 2382–2389.
- Teraishi, F., Wu, S., Sasaki, J., Zhang, L., Davis, J. J., Guo, W., ... Fang, B. (2005b). JNK1-dependent antimitotic activity of thiazolidin compounds in human non-small-cell lung and colon cancer cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 62, 2382–2389.
- Thomas, I. R., Bruno, I. J., Cole, J. C., Macrae, C. F., Pidcock, E. i Wood, P. A. (2010). *WebCSD*: the online portal to the Cambridge Structural Database. *Journal of Applied Crystallography*, 43, 362–366.
- Thorn, A. i Sheldrick, G. M. (2013). Extending molecular-replacement solutions with *SHELXE*. *Acta Cryst. D*, 69, 2251–2256.
- Tomašić, T. i Mašič, L. P. (2009). Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery. *Curr. Med. Chem.*, 16, 1596–1629.
- Tomašić, T. i Mašič, L. P. (2012). Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation. *Expert Opin. Drug. Discov.*, 7, 549–560.
- Tripathi, A. C., Gupta, S. J., Fatima, G. N., Sonar, P. K., Verma, A. i Saraf, S. K. (2014). 4-Thiazolidinones: the advances continue.... *Eur. J. Med. Chem.*, 72, 52–77.
- Vagin, A. A., Steiner, R. A., Lebedev, A. A., Potterton, L., McNicholas, S., Long, F. i Murshudov, G. N. (2004). REFMAC5 dictionary: organization of prior chemical knowledge and guidelines for its use. *Acta Cryst. D*, 60, 2184–2195.

- Valls, N., Segarra, V. M., Alcalde, E., Marin, A. i Elguero, J. (1985). Synthesis, Spectroscopy and Tautomeric Study of Thiazoles substituted in positions 2 and 4 by hydroxy, mercapto and amino groups,. *J. Prakt. Chem.*, 327, 251–260.
- Váňa, J., Hanusek, J., Růžicka, A. i Sedlák, M. (2009). Efficient synthesis of 5-(2-hydroxyethyl)-2-phenylimino- 1,3-thiazolidin-4-ones and 5-(2-hydroxyethyl)-2-phenylamino-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ones. *J. Heterocycl. Chem.*, 46, 635–639.
- Verma, A. i Saraf, S. K. (2008). 4-thiazolidinone--a biologically active scaffold. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 897–905.
- Vishweshwar, P., McMahon, J. A., Bis, J. A. i Zaworotko, M. J. (2006). Pharmaceutical co-crystals. *J. Pharm. Sci.*, 95, 499–516.
- Wallin, S., Farwer, J. i Bastolla, U. (2002). Testing similarity measures with continuous and discrete protein models. *Proteins*, 50, 144–157.
- Welsch, M. E., Snyder, S. A. i Stockwell, B. R. (2010). Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 14, 347–361.
- Wheeler, H. L. i Johnson, T. B. (1902). Researches on thiocyanates and isothiocyanates. *J. Am. Chem. Soc.*, 24, 680–690.
- Willighagen, E. L., Wehrens, R., Verwer, P., de Gelder, R. i Buydens, L. M. C. (2005). Method for the computational comparison of crystal structures. *Acta Cryst. B*, 61, 29–36.
- Wilson, A. J. C. (1949). The probability distribution of X-ray intensities. *Acta Cryst.*, 2, 318–321.
- Winn, M. D., Ballard, C. C., Cowtan, K. D., Dodson, E. J., Emsley, P., Evans, P. R., ... Wilson, K. S. (2011). Overview of the CCP 4 suite and current developments. *Acta Cryst. D*, 67, 235–242.
- Woodward, R. B. i Hoffman, R. (1965). Selection Rules for Sigmatropic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2511–2513.
- Wu, J. S., Spence, J. C. H., O’Keeffe, M. i Groy, T. L. (2004). Application of a modified Oszlányi and Sütö *ab initio* charge-flipping algorithm to experimental data. *Acta Cryst. A*, 60, 326–330.
- Xu, X., Liu, C. i Xie, L. (2011). Effects of darbufelone on the growth of tumor xenograft with SGC-7901 gastric cancer cells in nude mouse. *Medical Journal of Chinese People’s Liberation Army*, 36, 149–152.
- Ye, X., Zhou, W., Li, Y., Sun, Y., Zhang, Y., Ji, H. i Lai, Y. (2010). Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both in vitro and in vivo. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 66, 277–285.

- Zefirov, N. S. i Trach, S. S. (1976). Rearrangements and cyclizations. 15. Tautomerism - general problems, classification, search for new topological and reaction types. *Zh. Org. Khim.*, 12, 697–718.
- Zhao, D., Liu, H., Zheng, L., He, G., Qu, D. i Han, S. (2013). Synthesis of novel 4-thiazolidione derivatives as antibacterial agents against drug-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Med. Chem. Res.*, 22, 3743–3750.
- Zhou, H., Wu, S., Zhai, S., Liu, A., Sun, Y., Zhang, R., ... Yan, B. (2008). Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure-activity relationships, and pharmacophore of thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells. *J. Med. Chem.*, 51, 1242–1251.

11. Spis rysunków

Rysunek 1.1.1 Schemat przemiany tautomerycznej kwasu octowego	5
Rysunek 1.1.2 Reakcja izomeryzacji 2-butenu	5
Rysunek 1.1.3 Schemat przemiany tautomerycznej butyrolaktonu	5
Rysunek 1.1.4 Przemiana tautomeryczna związana z przeniesieniem kationu acetylowego w cząsteczce	6
Rysunek 1.1.5 Przemiana tautomeryczna związana z przeniesieniem anionu bromkowego w cząsteczce	6
Rysunek 1.1.6 Schemat ogólny tautomerii pierścieniowo-łańcuchowej	7
Rysunek 1.1.7 Mutarotacja D-glukopiranozy	7
Rysunek 1.1.8 Schemat tautomerii walencyjnej pochodnych 2H-piranu	7
Rysunek 1.3.1 Układ dwuatomowy (C, N)	8
Rysunek 1.3.2 Układ trójwęglowy	8
Rysunek 1.3.3 Układ keto-enolowy	8
Rysunek 1.3.4 Układ laktamowo-laktimowy oraz amidowo-hydroksyiminowy	8
Rysunek 1.3.5 Układ nitrowo-pseudonitrowy	8
Rysunek 1.3.6 Układ nitrozo-izonitrozowy	9
Rysunek 1.3.7 Układ imino-enaminowy	9
Rysunek 1.3.8 Układ amidynowy	9
Rysunek 1.3.9 Układ triazotowy	9
Rysunek 1.3.10 Schemat tautomerii protonowej keto-enolowej	9
Rysunek 1.3.11 Ester etylowy kwasu acetylooctowego	9
Rysunek 1.3.12 Tautomeria keto-enolowa 2,2-dimezytylenoetenolu	10
Rysunek 1.3.13 Schemat tautomerii laktamowo-laktimowej	10
Rysunek 1.3.14 Schemat tautomerii nitrozo-izonitrozowej	10
Rysunek 1.3.15 Forma nitro i aci alifatycznych związków nitrowych	11
Rysunek 1.3.16 Schemat tautomerii iminowo-enaminowej	11
Rysunek 1.4.1 Przemiana tautomeryczna anularna pirołu	12
Rysunek 1.4.2 Schemat przemiany tautomerycznej pirazolu	12
Rysunek 1.4.3 Schemat przemiany tautomerycznej imidazolu	12

Rysunek 1.4.4 Schemat przemiany tautomerycznej układów pięcioczłonowych z jednym heteroatomem	13
Rysunek 1.4.5 Schemat przemiany tautomerycznej układów sześcioczłonowych z jednym heteroatomem	13
Rysunek 1.4.6 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych α -hydroksyfuranu	14
Rysunek 1.4.7 Schemat przemiany tautomerycznej β -hydroksyfuranu	14
Rysunek 1.4.8 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych α -hydroksytyofenu.....	14
Rysunek 1.4.9 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych β -hydroksytyofenu.....	15
Rysunek 1.4.10 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych N-hydroksypirołu.....	15
Rysunek 1.4.11 Schemat przemiany tautomerycznej 2-hydroksypirołu	15
Rysunek 1.4.12 Schemat przemiany tautomerycznej 5-formylo-2-hydroksy-3,4-dimetylopirołu	16
Rysunek 1.4.13 Schemat przemiany tautomerycznej 5-fenylo-2-hydroksy-3-metoksy-4-nitropirołu	16
Rysunek 1.4.14 Forma okso 4,5-dimetylo-3-hydroksy- i 4-cyjano-5-izopropilo-3-hydroksy-N-metylopirołu	16
Rysunek 1.4.15 Schemat przemiany tautomerycznej 5-hydroksyizoksazolu.....	17
Rysunek 1.4.16 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksyizoksazolu .	17
Rysunek 1.4.17 Pochodne 3- i 4- hydroksyizoksazolu.....	17
Rysunek 1.4.18 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksypirazolu	17
Rysunek 1.4.19 Przykład międzycząsteczkowych wiązań wodorowych typu N-H...O stabilizujących formę tautomeryczną LXXI (Loh, Fun, Ragavan, Vijayakumar i Sarveswari, 2011) (QAKJUI).....	18
Rysunek 1.4.20 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 4-hydroksypirazolu	18
Rysunek 1.4.21 Przemiana tautomeryczna pochodnych 3-hydroksypirazolu.....	18
Rysunek 1.4.22 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 3-hydroksyizotiazolu ..	19
Rysunek 1.4.23 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksyizotiazolu ..	19
Rysunek 1.4.24 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 2-hydroksyimidazolu ..	19
Rysunek 1.4.25 Zjawisko tautomerii protonowej pochodnych 4-hydroksyimidazolu.....	20
Rysunek 1.4.26 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksyimidazolu ..	20
Rysunek 1.4.27 Forma okso pochodnych 2-hydroksytiazolu.....	20
Rysunek 1.4.28 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 4-hydroksytiazolu	21

Rysunek 1.4.29 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-hydroksytiazolu	21
Rysunek 1.4.30 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych izooksazolu lub izotiazolu z grupą aminową w pozycji C-3	21
Rysunek 1.4.31 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych izooksazolu lub izotiazolu z grupą aminową w pozycji C-4	21
Rysunek 1.4.32 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych izooksazolu lub izotiazolu z grupą aminową w pozycji C-5	22
Rysunek 1.4.33 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 3-aminopirazolu	22
Rysunek 1.4.34 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 4-aminopirazolu	22
Rysunek 1.4.35 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 5-aminopirazolu	22
Rysunek 1.4.36 Pochodne C2-, C4- i C5- aminooksazolu	23
Rysunek 1.4.37 Schemat przemiany tautomerycznej pochodnych 2-aminotiazolu	23
Rysunek 1.4.38 Pochodne 4- i 5-aminotiazolu	23
Rysunek 1.4.39 Pochodne C2-, C4- i C5- aminoimidazolu	24
Rysunek 1.5.1 Struktura 2-aminotiazol-4(5H)-onu (pseudotiohydantoina)	27
Rysunek 2.1.1 Troglitazon {(R,S)-5-(4-[(6-hydroksy-2,5,7,8-tetra-metylo-chroman-2-ylo)metoksy]benzylo) tiazolidyno-2,4-dion}	31
Rysunek 2.1.2 Pioglitazon {(R,S)-5-(4-[2-(5-etylopirydyn-2-ylo)etoksy]benzylo)tiazolidyno-2,4-dion}	32
Rysunek 2.1.3 Darglitazon {5-[(4-[3-(5-metylo-2-fenilo-1,3-oksazol-4-ilo)propanoilo]fenilo)metylo]-1,3-tiazolidyno-2,4-dion}	32
Rysunek 2.1.4 Epalrestat {kwas 2-[(5Z)-5-[(E)-3-fenilo-2-metyloprop-2-enylideno]-4-okso-2-tiokso-3-tiazolidynylo]octowy}	32
Rysunek 2.1.5 Darbufelon {(5Z)-2-amino-5-[(4-hydroksy-3,5-bis(2-metylo-2-propylo)benzylideno)-1,3-thiazol-4(5H)-on}	32
Rysunek 2.1.6 Etozolin {ester etylowy kwasu (2Z)-(3-metylo-4-okso-5-piperydyn-1-ylo-1,3-tiazolidyn-2-ylideno)octowego}	32
Rysunek 2.1.7 Pochodne 5-arylideno-2-(4-hydroksyfenilo)amino-1,3-tiazol-4(5H)-onu i ich analogi z dodatkową grupą metylową w pozycji N-6	35
Rysunek 3.3.1 Funkcje gęstości prawdopodobieństwa znormalizowanego czynnika struktury E w grupach przestrzennych P1 (linia czerwona) i P1 (linia zielona) dla rozkładów asymptotycznych	43

Rysunek 3.7.1 (a) Sposób upakowania cząsteczek w kryształach; (b) obraz asymetrycznej części komórki elementarnej kokryształu złożonego z 5-(3,4-dimetoksybenzylideno)-4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-onu i 9,10-dihydroksy-1,4-dioksaantracenu w stosunku molowym 1:1 oraz niektóre dane krystalograficzne (Gzella, 2015).....	58
Rysunek 3.7.2 Diagram odległość-odległość dla związku MH1 (Cradwick, 1975) oraz MH2 (Katrusiak, 1993) dla wybranych par atomów w obrębie jednej warstwy (O7...O8, N1...O8, C6...O7, C3...O8) oraz dla średniej odległości między warstwami. Odległości wyrażane są w Å.....	62
Rysunek 3.8.3 Graf symetrii dla grupy P2, rzut wzdłuż osi b. Cząsteczka substancji zaznaczona schematycznie kolorem niebieskim (a). Graf symetrii Cheshire dla grupy P2 w kolorze czerwonym (b).....	65
Rysunek 3.8.4 Graf symetrii dla grupy P2, rzut wzdłuż osi b. Układ cząsteczek dla czterech alternatywnych początków układu współrzędnych, cząsteczki zaznaczone schematycznie w kolorach niebieskim, czerwonym, zielonym i pomarańczowym (a). Graf symetrii komórki anti-Cheshire dla grupy P2 w kolorze czerwonym, część asymetryczna komórki anti-Cheshire w kolorze szarym (b).....	65
Rysunek 4.1.1 Formy tautomeryczne A1 (aminowa) i A2 (iminowa) związków 2–15.....	69
Rysunek 4.1.2 Powierzchnie rozkładu potencjału elektrostatycznego dla form tautomerycznych z grupą karbonylową. Cząsteczkowy potencjał elektrostatyczny zmapowany na powierzchnię o tej samej gęstości rozkładu ładunku, zawierający się w przedziale od -6.97×10^{-2} a.u. (kolor czerwony) do $+6.97 \times 10^{-2}$ a.u. (kolor niebieski), odpowiednio dla tautomerów A1 i A2 (Nowaczyk i in., 2014).....	71
Rysunek 5.2.1 Sieć odwrotna związku 5-I; rzut wzdłuż osi b*.....	76
Rysunek 5.2.2 Sieć odwrotna związku 7; rzut wzdłuż osi a*.....	77
Rysunek 5.2.3 Sieć odwrotna związku 9; rzut wzdłuż osi b*.....	77
Rysunek 6.1.1 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związków 1 i 2 z numeracją atomów.....	82
Rysunek 6.1.2 Możliwe formy tautomeryczne związków 1 i 2.....	83
Rysunek 6.1.3 Efekt rezonansu w obszarze grupy amidynowej.....	84

Rysunek 6.1.4 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 1 (kody symetrii: Tabela 6.1.1). Rzut prostopadły do płaszczyzny bc. Szarym kolorem oznaczono atomy, których współczynnik obsadzenia wynosi 0.117(2). ..	87
Rysunek 6.1.5 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku 1 (kod symetrii: Tabela 6.1.1). Obraz pojedynczej taśmy, złożonej z centrosymetrycznych dimerów, narastającej wzdłuż kierunku [110]. Rzut prostopadły do płaszczyzny ab Szarym kolorem oznaczono atomy, których współczynnik obsadzenia wynosi 0.117(2). ..	88
Rysunek 6.1.6 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 2 (kod symetrii: Tabela 6.1.2).....	88
Rysunek 6.2.1 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związku 3 z numeracją atomów.	89
Rysunek 6.2.2. Graniczne struktury mezomeryczne związku 3	90
Rysunek 6.2.3 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 3 (kod symetrii: Tabela 6.2.1).....	90
Rysunek 6.2.4 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związków 4–6 z numeracją atomów	91
Rysunek 6.2.5 (a) Nałożenie symetrycznie niezależnych cząsteczek związku 5-I A (kolor czerwony) i B (kolor niebieski) przy całkowitym dopasowaniu pięcioczłonowych pierścieni heterocyklicznych	95
Rysunek 6.2.6 Motywy upakowania cząsteczek w kryształach związku 5-I, 5-II, 5-III ...	95
Rysunek 6.2.7 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku 4 (kody symetrii: Tabela 6.2.2).....	97
Rysunek 6.2.8 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku 5-I (kod symetrii: Tabela 6.2.2) (cząsteczki A i B).....	98
Rysunek 6.2.9 (a) Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku 5-I (kody symetrii: Tabela 6.2.3), (b) oddziaływania C14B–H14D··· π (Ph _B ⁱⁱⁱ) w kryształach związku 5-I	98
Rysunek 6.2.10 Oddziaływania typu π -elektronowego pomiędzy pierścieniami heterocyklicznym i fenylowym w kryształach związku 5-I (cząsteczki A i B).....	98
Rysunek 6.2.11 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach związku 5-II (kody symetrii: Tabela 6.2.4).....	99

Rysunek 6.2.12 (a) Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe, (b) oddziaływania C5–H5··· π (Ph ⁱⁱⁱ) w kryształach związku 5-III (kody symetrii: Tabela 6.2.5).....	99
Rysunek 6.2.13 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 6 (kod symetrii: Tabela 6.2.6)	99
Rysunek 6.2.14 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 6 (kod symetrii: Tabela 6.2.6)	100
Rysunek 6.2.15 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związku 7 z numeracją atomów. Szarym kolorem oznaczono atomy, których współczynnik obsadzenia wynosi 0.142(2).	100
Rysunek 6.2.16 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 7 (kod symetrii Tabela 6.2.7).....	103
Rysunek 6.2.17 Schemat i obraz przestrzenny cząsteczki związku 8 z numeracją atomów	103
Rysunek 6.2.18 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe typu N–H···N w sieci kryształu związku 8 (kod symetrii: Tabela 6.2.8)	105
Rysunek 6.2.19 Taśmy cząsteczek połączonych wiązaniami wodorowymi C6–H6···N3 ⁱ i C11–H11···O15 ⁱⁱⁱ w sieci kryształu związku 8 (kody symetrii: Tabela 6.2.8)	105
Rysunek 6.2.20 Taśmy o strukturze schodkowej cząsteczek połączonych wiązaniami wodorowymi N6–H6···N3 ⁱ i C5–H5A···O17 ⁱⁱ w sieci kryształu związku 8 (kod symetrii: Tabela 6.2.8).....	105
Rysunek 6.2.21 Schemat i obraz przestrzenny symetrycznie niezależnych cząsteczek A i B związków 9–11 z numeracją atomów	106
Rysunek 6.2.22 Nałożenie symetrycznie niezależnych cząsteczek A (kolor niebieski) i B (kolor czerwony), przy całkowitym dopasowaniu pięciocłonowych pierścieni heterocyklicznych.....	109
Rysunek 6.2.23. Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 9 . Rzut wzdłuż osi c.....	110
Rysunek 6.2.24 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 9 .	110
Rysunek 6.2.25 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 9 . Rzut wzdłuż osi b	111
Rysunek 6.2.26 Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 10	111

Rysunek 6.2.27	Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 11	111
Rysunek 6.2.28	Schemat i obraz przestrzenny cząsteczek związków 12–14 z numeracją atomów	112
Rysunek 6.2.29	Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 12 (kody symetrii Tabela 6.2.12).....	116
Rysunek 6.2.30	Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 13 (kody symetrii: Tabela 6.2.13)	116
Rysunek 6.2.31	Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 14 (kody symetrii: Tabela 6.2.14)	116
Rysunek 6.2.32	Schemat i obraz przestrzenny symetrycznie niezależnych cząsteczek A i B związku 15 z numeracją atomów.....	117
Rysunek 6.2.33	Nałożenie symetrycznie niezależnych cząsteczek A (kolor czerwony) i B (kolor niebieski) związku 15 , przy całkowitym dopasowaniu pięcioczłonowych pierścieni heterocyklicznych	117
Rysunek 6.2.34	Sposób upakowania cząsteczek w kryształach związku 15	118
Rysunek 6.2.35	Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 15 (kod symetrii: Tabela 6.2.15)	119
Rysunek 6.2.36	Efekt mezomeryczny w formie tautomerycznej aminowej i formie iminowej cząsteczki pochodnych 2-fenylamino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu ...	123
Rysunek 6.3.1	Wzór związku oznaczonego kodem identyfikacyjnym ETEJOC (Borkowski, Cahill, 2004); Allen, 2002	128
Rysunek 6.3.2	Histogram znormalizowanego czynnika struktury dla związku o składzie atomowym C ₉ H ₈ O ₁₀ U ₁ ETEJOC,(Borkowski i Cahill, 2004). Teoretyczne dokładne rozkłady znormalizowanego czynnika struktury E dla składu atomowego C ₉ H ₈ O ₁₀ U ₁ w grupie P1 (linie przerywana) i P1 (linia ciągła).....	129
Rysunek 6.3.3	Zależność $\langle E^2-1 \rangle$ od $\langle E \rangle$ dla 97255 struktur z bazy CSD w wybranych grupach przestrzennych	132
Rysunek 6.3.4	Zależność $\langle E^2-1 \rangle$ od $\langle E \rangle$ dla wybranych struktur z bazy CSD z grupy przestrzennej P1.....	132
Rysunek 6.3.5	Zależność $\langle E^2-1 \rangle$ od $\langle E \rangle$ dla wybranych struktur z bazy CSD z grupy przestrzennej P1	133

Rysunek 6.4.1 Dwa alternatywne wybory położenia cząsteczek dimeru AB w grupie P2(a,b). Schematyczne objętości cząsteczek A oraz B (x,y,z) oraz cząsteczek zależnych A', B' (1-x,y,1-z) (c)	136
Rysunek 6.4.2 Strona główna serwera ACHESYM.....	139
Rysunek 6.4.3 Struktura 1QLQ przed (a-b) i po przekształceniu ACHESYM (d-f). Widok wzdłuż osi a (a,d), b (b,e) oraz c (c,f)	139
Rysunek 6.4.4 Struktura 1WOC przed (a-c) i po przekształceniu ACHESYM (d-f). Widok wzdłuż osi a (a,d), b (b,e) oraz c (c,f)	140
Rysunek 6.5.1 Optymalizacja wzajemnego położenia zbioru punktów. Stan początkowy z wyznaczonymi kierunkami głównych składowych na czerwono (a), uzgodnienie „środka ciężkości” i kierunków wektorów głównych składowych (b), testowanie rotacji (c), optymalizacja położenia dla końcowych par atomów (d)	144
Rysunek 6.5.2 Optymalizacja wzajemnego położenia cząsteczek względem siebie	145
Rysunek 6.5.3 Alternatywne wybory początku układu współrzędnych. Początek układu (b) przesunięty o 1/2a w stosunku do (a). Przykład błędnego nałożenia struktur (c) ...	145
Rysunek 6.5.4 Niestandardowy wybór komórki elementarnej (a), możliwy wyniki błędnego nałożenia (b,c).....	146
Rysunek 6.5.5 Schemat cząsteczki związku CAWLOB i FOBQIW	146
Rysunek 6.5.6 Motyw upakowania struktury krystalicznej CAWLOB i FOBQIW. Rzut wzdłuż kierunku a (a,b), rzut wzdłuż kierunku b (c,d), rzuty cząsteczek (a,c), rzuty prostopadłościaków reprezentujących cząsteczki związku (b,d).....	147
Rysunek 6.5.7 Nałożenie cząsteczek CAWLOB i FOBQIW. Wydruk typu „kule i patyki” (a) – CAWLOB (biały), FOBQIW (czarny). Wydruk patyki (b) – CAWLOB (czerwony), FOBQIW (niebieski)	148
Rysunek 6.5.8 Nałożenie cząsteczek związku 13 (czerwony) i 14 (niebieski)	149
Rysunek 6.5.9 Motyw upakowania struktury krystalicznej 13 (czerwony) i 14 (niebieski). Rzut wzdłuż kierunku b (a,b), rzut wzdłuż kierunku a (c,d), rzuty cząsteczek (a,c), rzuty prostopadłościaków reprezentujących cząsteczki związku (b,d).....	149
Rysunek 6.5.10 Nałożenie cząsteczek związku 2 (czerwony) i 6 (niebieski)	150
Rysunek 6.5.11 Motyw upakowania struktury krystalicznej 2 (czerwony) i 6 (niebieski). Rzut prostopadły do płaszczyzny bc (a,b), prostopadły do płaszczyzny ac (c,d),	

rzuty cząsteczek (a,c), rzuty prostopadłościanów reprezentujących cząsteczki związku (b,d).....	151
Rysunek 6.5.12 Nałożenie cząsteczek związku 4 (czerwony) i 8 (niebieski)	151
Rysunek 6.5.13 Motyw upakowania struktury krystalicznej 4 (czerwony) i 8 (niebieski). Rzut prostopadły do płaszczyzny ab (a), bc (b), ac (c), ac(d).....	151

12. Spis tabel

Tabela 1.2.1 Energia aktywacji przemiany tautomerycznej pochodnych pirazolu (Elguero i in., 2000).....	8
Tabela 1.4.1 Procentowy udział form tautomerycznych u pochodnych C5-podstawionych 2-hydroksytyofenu.....	15
Tabela 3.3.1 Wartości statystyk dla funkcji gęstości prawdopodobieństwa znormalizowanego czynnika struktury $ E $ dla rozkładu asymptotycznego w grupach P1 i P1	44
Tabela 3.8.1 Symetria anti-Cheshire i wybrane obszary dla grup przestrzennych występujących w krystalografii związków makromolekularnych; x,y,z oznaczają współrzędne ułamkowe wyjściowej komórki elementarnej; symbol Z odnosi się do komórki o nieskończenie małym wymiarze dla określonego kierunku.	66
Tabela 4.1.1 Podstawniki R^1 i R^2 w cząsteczkach związków 2–15	69
Tabela 5.3.1 <i>Dane krystalograficzne oraz dane dotyczące pomiaru dyfraktometrycznego i parametry opisujące jakość rozwiązania struktury</i>	79
Tabela 6.1.1 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 1 [kody symetrii: (i) $-x, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $-x+1, -y+1, -z$; (iv) $x-1, y, z$]	87
Tabela 6.1.2 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 2 [kod symetrii: (i) $x+1, y-1, z$].....	87
Tabela 6.2.1 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 3 [kod symetrii: (i) $x-1, y, z$]	90
Tabela 6.2.2 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 4 [kody symetrii : (i) $-x+2, -y+1, -z$; (ii) $x, y-1, z$]	96
Tabela 6.2.3 Wiązania wodorowe w związku 5-I [kody symetrii: (i) $x, y-1, z$; (ii) $x, y+1, z$].....	97
Tabela 6.2.4 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 5-II [kody symetrii: (i) $x+1, y, z$ (ii) $-x, y+1/2, -z+1$]	97
Tabela 6.2.5 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 5-III [kod symetrii: (i) $x-1, y, z$].....	97
Tabela 6.2.6 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 6 [kody symetrii: (i) $x-1, y+1, z$; (ii) $x-1, y, z$].....	97

Tabela 6.2.7 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 7 [kod symetrii: (i) $x, -y+3/2, z+1/2$]	102
Tabela 6.2.8 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 8 [kody symetrii: (i) $-x+1, -y+1, -z$; (ii) $-x+1, -y, -z$; (iii) $-x+2, -y+1, -z+1$; (iv) $-x+1, y+1/2, -z-1/2$]	104
Tabela 6.2.9 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 9 [kod symetrii: (i) $-x+3/2, -y+3/2, -z+1$; (ii) $x+1/2, y-1/2, z$; (iii) $x, y+1, z$]	109
Tabela 6.2.10 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 10 [kody symetrii: (i) $x-1, y+1, z$; (ii) $x+1, y-1, z$; (iii) $x, y-1, z$]	110
Tabela 6.2.11 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 11 [kod symetrii: (i) $x+1, y, z$; (ii) $x+1, y, z+1$]	110
Tabela 6.2.12 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 12 [kody symetrii: (i) $-x+2, y, -z+3/2$; (ii) $x-1/2, -y+3/2, z-1/2$; (iii) $-x+2, -y+1, -z+2$]	115
Tabela 6.2.13 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 13 [kody symetrii: (i) $-x+1, -y, -z+1$; (ii) $-x, -y, -z+1$; (iii) $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$]	115
Tabela 6.2.14 Wiązania wodorowe w sieci kryształu związku 14 [kod symetrii: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+2, -y+1, -z+1$; (iii) $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$]	115
Tabela 6.2.15 Wiązania wodorowe w związku 15 [kod symetrii: (i) $x, y+1, z$]	118
Tabela 6.2.16 Formy tautomeryczne w kryształach i wybrane długości wiązań atomowych. W drugiej linii cząsteczki oznaczone literą b lub atomy nieuporządkowane (kursywą).	122
Tabela 6.2.17 Kąty torsyjne S1-C2-N6-C7 i kąty dwuścienne pomiędzy średnimi płaszczyznami układu tiazolidynonu i fenyłowego (Thi / Ph) z podziałem na struktury płaskie i niepłaskie	123
Tabela 6.3.1 Wartości statystyk dla struktury ETEJOC oraz wartości teoretyczne dla rozkładów dokładnych znormalizowanego czynnika struktury $ E $ (uwzględniających rodzaj atomów w strukturze)	130
Tabela 6.3.2 Procent błędów predykcji występowania lub braku występowania centrum symetrii w strukturze krystalicznej na podstawie kryteriów $\langle E \rangle$, $\langle E^2-1 \rangle$, $p(E >2)$, $p(E <1/4)$ i funkcji R. Wyniki dla znormalizowanego czynnika struktury na podstawie czynników F_{obs} przy użyciu rozkładów asymptotycznych dla struktur krystalicznych o przynajmniej jednym atomie o liczbie elektronów większej lub równej 30	133

Tabela 6.3.3 Procent błędów predykcji występowania lub braku występowania centrum symetrii w strukturze krystalicznej na podstawie kryteriów $\langle E \rangle$, $\langle E^2 - 1 \rangle$, $p(E > 2)$, $p(E < 1/4)$ i funkcji R. Wyniki dla znormalizowanego czynnika struktury na podstawie czynników F_{obs} przy użyciu rozkładów dokładnych dla struktur krystalicznych o przynajmniej jednym atomie o liczbie elektronów większej lub równej 30	133
Tabela 6.5.1 Wartości miary podobieństwa I_a^{max} , I_a , I_c dla wybranych przykładów struktur krystalicznych.....	148
Tabela 13.1.1 Długości wiązań C2–N3 i C2–N6 pochodnych 2-amino-1,3-tiazolidyn-4-onu występujących w formie tautomerycznej aminowej ($R < 7.5\%$).....	193
Tabela 13.1.2 Długości wiązań Csp^2-N i $C=N$ struktur pochodnych 2-imino-1,3-tiazolidyn-4-onu podstawionych w pozycji N3 ($R < 7.5\%$).....	194
Tabela 13.1.3 Wartości wiązań C2–N3 i C2–N6 pochodnych 2-imino-1,3-tiazolidyn-4-onu ($R < 7.5\%$)	197

13. Supplement

13.1. Kody identyfikacyjne związków wykorzystanych do obliczenia długości wiązań.

Tabela 13.1.1 Długości wiązań C2–N3 i C2–N6 pochodnych 2-amino-1,3-tiazolidyn-4-onu występujących w formie tautomerycznej aminowej (R < 7.5%)

Kod identyfikacyjny	Numer cząsteczki	C2–N3 (Å)	C2–N6 (Å)	N3–C4 (Å)	C4–O (Å)
EKELEL	1	1.327	1.313	1.367	1.221
FIVPIJ	1	1.318	1.318	1.383	1.213
FOWQOY	1	1.328	1.317	1.371	1.218
IHUFAS	1	1.320	1.310	1.384	1.216
IMPTHA12	1	1.336	1.322	1.357	1.222
IMPTHA12	2	1.341	1.316	1.353	1.232
IMTAZO01	1	1.333	1.317	1.364	1.233
KUKZUM	1	1.327	1.317	1.370	1.211
KUKZUM	2	1.317	1.320	1.373	1.217
PACPIU	1	1.326	1.321	1.367	1.233
PACPIU	2	1.331	1.318	1.372	1.233
PTHAZO10	1	1.322	1.334	1.393	1.208
PTHAZO10	2	1.315	1.344	1.364	1.213
SALYOT	1	1.326	1.315	1.367	1.220
SINQOW	1	1.319	1.311	1.360	1.213
SINQOW	2	1.319	1.309	1.367	1.207
SINQUC	1	1.316	1.316	1.367	1.229
SINQUC	2	1.322	1.309	1.364	1.222
TEBDAH	1	1.320	1.321	1.368	1.219
ULACAM	1	1.312	1.295	1.341	1.217
VELBEU	1	1.322	1.339	1.383	1.210
VEQFAA	1	1.328	1.299	1.352	1.218
WOSMAS	1	1.329	1.307	1.358	1.223
YUQCAP	1	1.324	1.310	1.358	1.238
Średnia		1.324(2)	1.317(3)	1.367(3)	1.220(2)

Tabela 13.1.2 Długości wiązań Csp^2-N i $C=N$ struktur pochodnych 2-imino-1,3-tiazolidyn-4-onu podstawionych w pozycji N3 ($R < 7.5\%$)

Kod identyfikacyjny	Numer cząsteczki	Csp^2-N (Å)	$C=N$ (Å)
ADUDIO	1	1.39	1.275
ANIWAW	1	1.374	1.286
AVUMUZ	1	1.396	1.265
AVUNEK	1	1.372	1.296
AWUPAK	1	1.371	1.281
AWUPAK	2	1.372	1.284
AZOPIP	1	1.406	1.259
CAPGIK	1	1.377	1.268
CAPGIK	2	1.374	1.264
CESCAF	1	1.365	1.274
COTPUX	1	1.373	1.319
COTPUX	2	1.380	1.243
COTPUX	3	1.360	1.320
COTPUX	4	1.381	1.264
CUHHIX	1	1.364	1.276
CUJVAE	1	1.383	1.272
DIGTOD	1	1.377	1.293
DIWSIM	1	1.369	1.269
DIYQIM	1	1.396	1.274
EHITZO	1	1.387	1.282
ELEZAW	1	1.375	1.284
ELEZEA	1	1.391	1.263
ETIHAQ	1	1.377	1.276
EVEQOM	1	1.394	1.265
EVEQOM	2	1.396	1.265
FIHSAR	1	1.411	1.251
FONMIF	1	1.385	1.276
GAGFAX	1	1.375	1.236
GAGFAX	2	1.356	1.309
GAMGUX	1	1.394	1.263
GAQPAR	1	1.374	1.274
GAVLOF	1	1.377	1.277
HAKPEQ	1	1.388	1.266
HAKPEQ	2	1.388	1.267
HEGMAJ	1	1.362	1.281
HEGMAJ	2	1.372	1.268
HEGMEN	1	1.381	1.282

Tabela 13.1.2 *cd.*

Kod identyfikacyjny	Numer cząsteczki	$C_{sp^2}-N$ (Å)	C=N (Å)
HEGMIR	1	1.363	1.296
HEGMOX	1	1.369	1.277
HEGMOX	2	1.371	1.284
HEGMUD	1	1.377	1.285
HEGNAK	1	1.369	1.289
HIHHUD	1	1.364	1.290
HOLHIA	1	1.380	1.278
HOTSAL	1	1.375	1.284
IMMAZO10	1	1.396	1.258
IMMAZO10	2	1.383	1.272
ITILIG	1	1.409	1.252
IYAYOW	1	1.395	1.253
KISBOE	1	1.377	1.282
KUSQUL	1	1.363	1.27
LEFFEJ	1	1.400	1.264
LEGNIW	1	1.402	1.266
MAPBIP	1	1.384	1.273
METWOY	1	1.385	1.273
METWUE	1	1.377	1.276
MOSTEU	1	1.393	1.269
OCECIK	1	1.375	1.292
OGIBAH	1	1.386	1.281
OGIBAH	2	1.382	1.289
OYEXOG	1	1.381	1.267
OYEXOG	2	1.389	1.257
OYEXUM	1	1.412	1.26
OYEXUM	2	1.406	1.253
OYEYAT	1	1.405	1.257
OYEYEX	1	1.408	1.259
PAWNOS	1	1.407	1.261
PECRIA	1	1.387	1.267
PIMPTZ10	1	1.388	1.257
POHKUT	1	1.376	1.275
PONSER	1	1.375	1.281
PONWUL	1	1.386	1.279
PUJRIW	1	1.366	1.276
QONWAS	1	1.403	1.266
QONWEW	1	1.428	1.282
REQNIL	1	1.385	1.273
ROMXUN	1	1.367	1.278
SAHKIX	1	1.371	1.274

Tabela 13.1.2 *cd.*

Kod identyfikacyjny	Numer cząsteczki	$C_{sp^2}-N$ (Å)	C=N (Å)
SANXUB	1	1.388	1.277
SEDJIW	1	1.364	1.277
SESHII	1	1.380	1.274
SESHUU	1	1.379	1.275
SESJAC	1	1.379	1.276
SEZDEH	1	1.369	1.272
SISMUD	1	1.386	1.261
SISMUD	2	1.383	1.261
SOHHON	1	1.391	1.277
TICHAP	1	1.361	1.275
ULACEQ	1	1.390	1.260
VAMPUW	1	1.380	1.292
VATLOS	1	1.371	1.277
VATLOS	2	1.387	1.269
VATMAF	1	1.377	1.258
WADZOS	1	1.383	1.297
XAYYEC	1	1.404	1.267
XAYYON	1	1.409	1.260
XAYZII	1	1.410	1.261
XETKOX	1	1.377	1.268
XETKOX	2	1.374	1.270
XETKOX01	1	1.376	1.263
XITFIP	1	1.415	1.254
XUKGEQ	1	1.398	1.288
XUKGIU	1	1.394	1.275
XUKGOA	1	1.381	1.301
YAJGIB	1	1.369	1.270
YAXLEQ	1	1.404	1.249
YAXYED	1	1.37	1.292
YAYHAJ	1	1.355	1.293
YEKGIG	1	1.378	1.262
YOYREJ	1	1.390	1.264
YUQDOE	1	1.372	1.291
Średnia		1.383(2)	1.273(2)

Tabela 13.1.3 Wartości wiązań C2–N3 i C2–N6 pochodnych 2-imino-1,3-tiazolidyn-4-onu (R < 7.5%)

Kod identyfikacyjny	Numer cząsteczki	C2–N3 (Å)	C2–N6 (Å)
EHITZO	1	1.387	1.282
HEGMAJ	1	1.362	1.281
HEGMAJ	2	1.372	1.268
HEGMEN	1	1.381	1.282
HEGMIR	1	1.363	1.296
HEGMOX	1	1.369	1.277
HEGMOX	2	1.371	1.284
RIPMOT	1	1.381	1.271
ROMXUN	1	1.367	1.278
ULACEQ	1	1.390	1.260
VAMPUW	1	1.380	1.292
Średnia		1.375(3)	1.279(4)



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



Samorząd Województwa Wielkopolskiego
Wojewódzki Urząd Pracy
w Poznaniu

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

OŚWIADCZENIE DOTYCZĄCE PROMOCJI PROJEKTU
pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych
za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”,
Poddziałanie 8.2.2 PO KL realizowanego w latach 2012-2013

Oświadczam, że jestem stypendystą w ramach projektu pt.: „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

I declare that I am a scholarship holder within the project “Scholarship support for PH.D. students specializing in majors strategic for Wielkopolska’s development”, Sub-measure 8.2.2 Human Capital Operational Programme, co-financed by European Union under the European Social Fund.

.....

OŚWIADCZENIE

Wyrażam zgodę na udostępnienie mojej rozprawy doktorskiej w Czytelni Naukowej Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu oraz w formie elektronicznej w Wielkopolskiej Bibliotece Cyfrowej (www.wbc.poznan.pl).

Poznań, dnia.....

.....

(podpis)

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem pracy **doktorskiej** p.t.:

„Badania struktury pochodnych 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyn-4-onu o potencjalnym działaniu farmakologicznym oraz nowe narzędzia do analizy struktury kryształu materiałów bioorganicznych”.

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną, nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem stopnia **naukowego: doktor nauk farmaceutycznych**, a złożona przeze mnie dyskietka/płyta CD zawiera elektroniczny zapis przedstawionej przeze mnie pracy.

Jednocześnie oświadczam, że nieodpłatnie udzielam Uniwersytetowi Medycznemu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu licencji do korzystania z wyżej wymienionej pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych w zakresie obrotu nośnikami, na których pracę utrwalono przez: wprowadzanie do obrotu, użyczenie lub najem egzemplarzy w postaci elektronicznej a nadto upoważniam Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do przechowywania i archiwizowania pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz do jej zwielokrotniania i udostępniania w formie elektronicznej oraz drukowanej.

Marcin Kowiel

.....

Data,

podpis