

MAGDALENA ALEJSKA

4:5.

WPLYW PRZECIWIANIONÓW NA DYNAMIZM KONFORMACYJNY
PROTONOWANYCH SOLI CYTYDYNY I ADENOZYNY
ORAZ ICH ETENOWYCH POCHODNYCH

BIBLIOTEKA
INSTYTUTU CHEMII
POLSKIEJ AKADEMII WIEDZ
ul. Niwki 124
61-704 POZNAŃ

Praca przedstawiona
Radzie Instytutu Chemii
Uniwersytetu im. A.Mickiewicza
w Poznaniu
celem uzyskania stopnia
doktora nauk chemicznych

PROMOTOR - DOC.DR HAB. M.D. BRATEK-WIEWÓROWSKA

Poznań 1988

BIBLIOTEKA
INSTYTUTU CHEMII BIOORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
ul. Noskowskiego 12/14
61-704 POZNAŃ

D-81

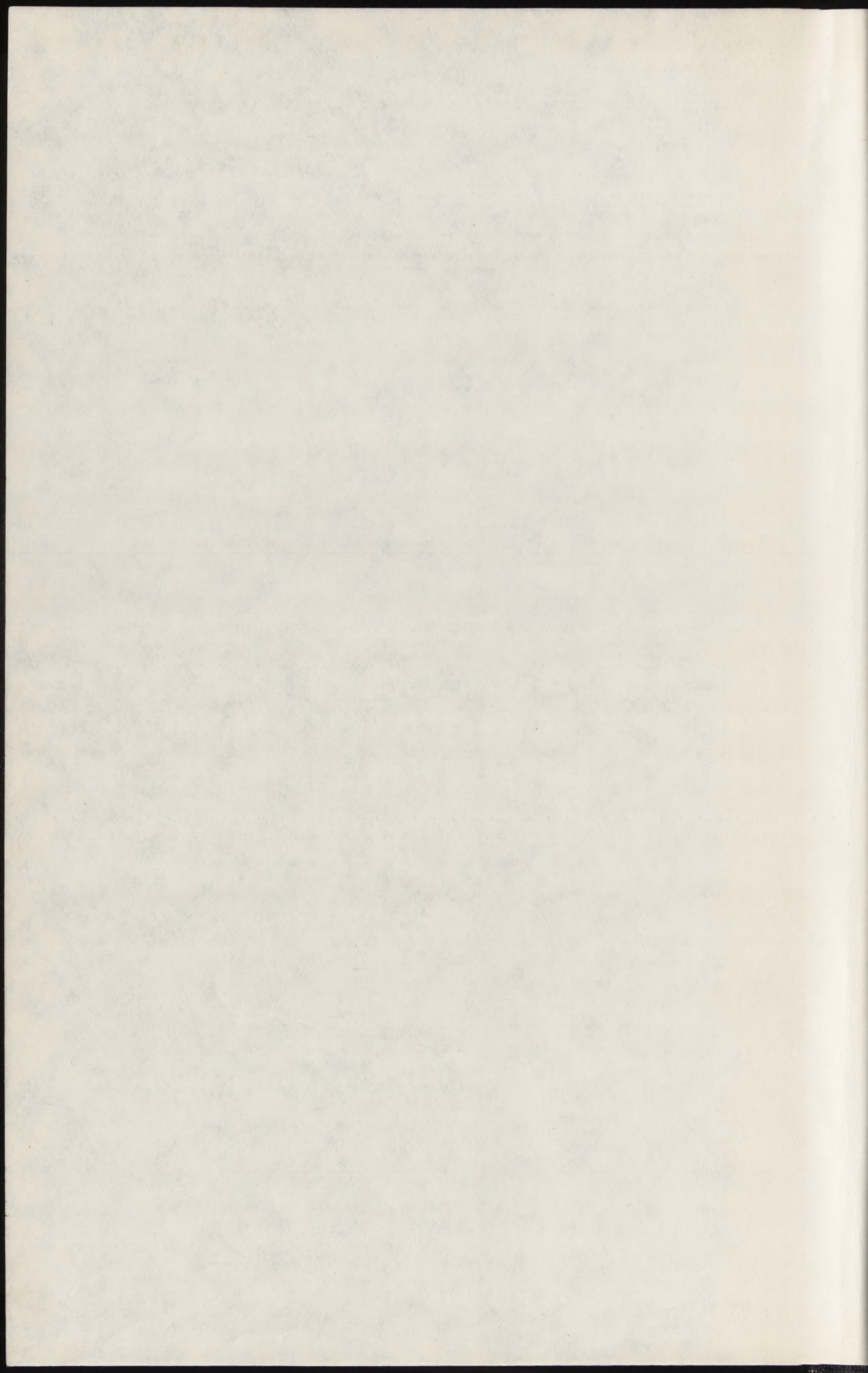
Pracę wykonano

w Instytucie Chemii Bioorganicznej

Polskiej Akademii Nauk

pod kierunkiem

doc.dr hab. M.D.Brątek-Wiewiórowskiej



Pani docent dr M.D. Bratek-Wiewiórowskiej
za okazaną wszechstronną pomoc
i życzliwość w czasie wykonywania
niniejszej pracy

serdecznie dziękuję

Faint, illegible text at the bottom of the page, possibly bleed-through from the reverse side.

Panu prof.dr M. Wiewiórowskiemu
za wprowadzenie w interesującą
problematykę badań oraz
za cenne wskazówki

serdecznie dziękuję

[Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page]

SPIS TREŚCI

strona

I.	Cele pracy i etapy ich realizacji.....	1
II.	Analiza konformacyjna nukleozydów.....	7
III.1.	Wykaz stosowanych skrótów	47
III.2.	Numeracja atomów w pierścieniach heterocyklicznych..	51
IV.	Badania własne: wyniki i ich dyskusja	52
IV.1.	Wykaz obiektów badawczych.....	52
IV.2.	Stosowane metody badawcze	52
IV.2.a.	Analiza rentgenograficzna (X-ray).....	52
IV.2.b.	Spektroskopia w podczerwieni	55
IV.2.c.	Różnicowa kalorymetria skanningowa (DSC) i analiza termograwimetryczna.....	55
IV.2.d.	Metoda CNDO/2	56
IV.3.	Wyniki wcześniejszych ustaleń odnośnie struktury Cyd, εCyd i ich soli chlorowodorkowych.....	57
IV.3.a.	Struktury elektronowe Cyd i εCyd	57
IV.3.b.	Protonowanie Cyd i εCyd za pomocą kwasu solnego....	58
IV.3.c.	Konformacja molekularna fragmentów nukleozydów.....	60
IV.3.d.	Krótki kontakt wewnątrzcząsteczkowy.....	62
IV.3.e.	Oddziaływanie międzycząsteczkowe.....	63
IV.3.f.	Interpretacja widm w podczerwieni dla Cyd, εCyd i ich chlorowodorków.....	67
IV.4.	Wpływ przeciwanionów NO_3^- i H_2PO_4^- na konformację protonowanego kationu CydH^+ - wyniki wcześniejsze	81
IV.5.	Wyniki ostatnich badań rentgenograficznych i termochemicznych	95
IV.5.a.	Struktura i właściwości fosforanu cytydyny ($\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$)	95
IV.5.b.	Mono- i semifosforany dezoksytydyny - synteza i wstępne informacje strukturalne.....	100
IV.5.c.	Własności termochemiczne fosforanów Cyd i dCyd.....	103

I. Title page

II. Preface

III.1. Introduction

III.2. Background

IV. Objectives

IV.1. Methodology

IV.2. Data collection

IV.2.a. Sampling

IV.2.b. Questionnaire

IV.2.c. Interview

IV.2.d. Focus group

IV.3. Data analysis

IV.3.a. Descriptive

IV.3.b. Inferential

IV.3.c. Regression

IV.3.d. Correlation

IV.3.e. Discriminant

IV.3.f. Logistic

IV.3.g. Factorial

IV.4. Results

IV.4.a. Descriptive

IV.4.b. Inferential

IV.4.c. Regression

IV.4.d. Correlation

IV.4.e. Discriminant

IV.4.f. Logistic

IV.4.g. Factorial

IV.5. Conclusion

IV.5.a. Summary

IV.5.b. Recommendations

IV.5.c. References

IV.6.	Synteza i właściwości mono- i semiprotonowanych soli cytydyny i dezoksytydyny - wstępne studia porównawcze	108
IV.7.	Interpretacja widm IR: $\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ i $\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$	111
IV.8.	Strukturalne studia porównawcze kationów CydH^+ i 3-MeCyd^+	118
IV.9.	Próba uporządkowania interpretacji pasm absorpcji wywodzących się od drgań rozciągających wiązań $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ występujących w widmach IR krystalicznych preparatów Cyd , ϵCyd i ich soli	135
IV.10.	Porównawcze studia strukturalne Ado , ϵAdo i ich soli chlorowodorkowych oparte na danych rentgenograficznych.....	167
IV.10.a.	Konformacje cząsteczek Ado , ϵAdo , $\text{AdoH}^+ \cdot \text{Cl}^-$ i $\epsilon\text{AdoH}^+ \cdot \text{Cl}^-$	170
IV.10.b.	Oddziaływanie międzycząsteczkowe.....	170
IV.10.c.	Interpretacja widm IR Ado , ϵAdo i ich protonowanych pochodnych.....	175
IV.11.	Wnioski końcowe.....	185
V.	Streszczenie.....	190
VI.	Część doświadczalna.....	201
VI.1.	Informacje ogólne.....	201
VII.	Literatura cytowana.....	217

IV.6.

IV.7.

IV.8.

IV.9.

IV.10.

IV.10.a.

IV.10.b.

IV.10.c.

IV.11.

V.

VI.

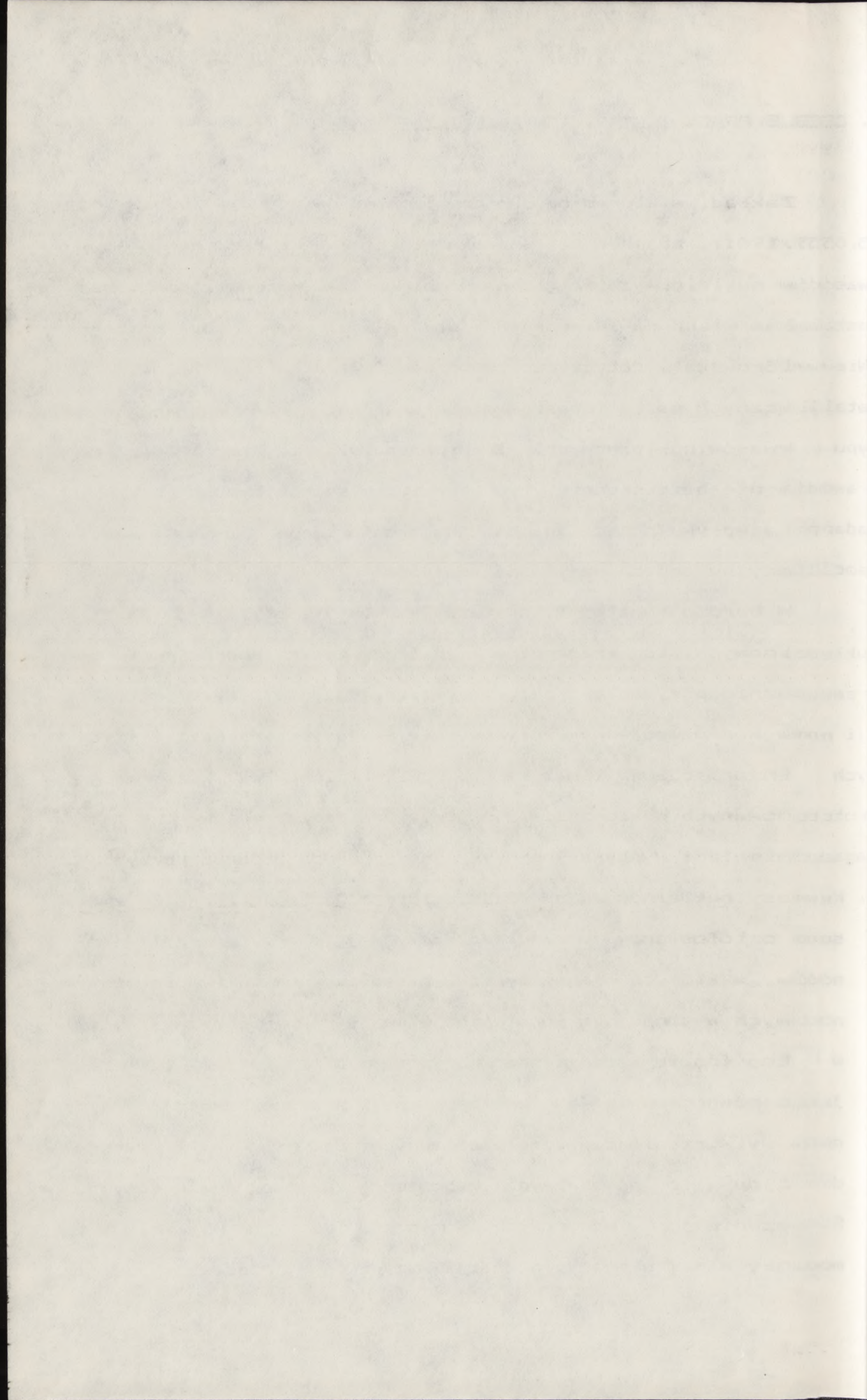
VII.

I. CELE PRACY I ETAPY ICH REALIZACJI

Zakład, w którym od ukończenia studiów pracuję (czyli od 15.05.1981), zajmuje się szeroko pojętą chemią bioorganiczną kwasów nukleinowych, a główna problematyka Pracowni, do której zostałam włączona (Kierownik - doc.dr hab. Maria D. Bratek-Wiewiórska), dotyczy wpływu przeciwkationów organicznych i metalicznych na konformację strukturalną i dynamiczną różnego typu kwasów nukleinowych. Z problematyką tą łączy się co prawda nie bezpośrednio, tym niemniej w sposób bardzo ścisły, badania wpływu przeciwanionów na konformację i właściwości asocjacyjne protonowanych nukleozydów.

W bardzo bogatej literaturze naukowej dotyczącej kwasów nukleinowych, ich fragmentów i analogów tylko sporadycznie i przeważnie przypadkowo porusza się zagadnienie wpływu protonacji na konformację nukleozydów. Nie znajdujemy natomiast żadnych informacji na temat wpływu przeciwanionów na konformację protonowanych nukleozydów. Tak duży brak zainteresowania tymi zagadnieniami wypływa, moim zdaniem, z dwóch głównych przyczyn:

1. Kwasy nukleinowe w pH fizjologicznym, jako polidiestry kwasu ortofosforowego i nukleozydów, mają charakter polianionów, w których fragmenty tzw. zasad purynowych i pirymidynowych występują w formie obojętnej - nieprotonowanej, gdyż w tej formie każda zasada purynowa i pirymidynowa, działając równocześnie jako protonodonor i protonoakceptor, dąży do wytworzenia par komplementarnych: G:C i A:U(T), które decydują o helikalnych rejonach kwasów nukleinowych. Stężenie jonów wodorowych, w tym pH, jest za niskie, aby mogły w nim ulegać protonacji wszystkie - przecież słabe i



bardzo słabe - zasady pirymidynowe i purynowe; jest jednak ono wystarczająco wysokie, aby mogło dojść do lokalnych protonacji najbardziej zasadowych fragmentów purynowych i pirymidynowych. Proces ten, jakkolwiek statystycznie rzadko dochodzący do skutku, to jednak może prowadzić do drastycznych zmian struktury i funkcji fragmentów DNA i RNA, stąd zasługuje na dogłębne poznanie. Tymczasem bardzo mało zespołów decyduje się na podjęcie badań w tym kierunku, gdyż zagadnienie jest na pozór mało efektowne, a przede wszystkim bardzo trudne, bo kompleksowe i wymagające podjęcia dużej ilości nowych, precyzyjnych pomiarów i obserwacji.

2. W kwasach nukleinowych stale obecny i niezmienny jest polianionowy fragment fosfordiestrowy, stąd zbyt często traci się z oczu inne aniony współobecne z anionami dialkylfosforanowymi w układach biologicznych. Tymczasem te inne aniony mogą skutecznie konkurować z anionami fosforanowymi w oddziaływaniach z lokalnie protonowanymi fragmentami zasad purynowych i/lub pirymidynowych, stabilizując mało aktywne struktury helikalne kwasów nukleinowych lub je destabilizując, czyli aktywując do nowych funkcji biologicznych.

Temat mojej pracy doktorskiej wyrósł z badań wcześniejszych, prowadzonych w Pracowni Badań Strukturalnych i Amin Biogennych nad warunkami i mechanizmem selektywnej transformacji Cyt i Ado w eteno pochodne: ϵ Cyt i ϵ Ado [97,116].

Podstawowym celem mojej pracy było udzielenie odpowiedzi na następujące pytania:

particular...
and...
proposed...

physical...
document...

drawn...
1942, etc...

and...
the...
the...

the...
the...
the...

the...
the...
the...

the...
the...
the...

the...
the...
the...

the...
the...
the...

1. Jakim zmianom konformacyjnym ulega cząsteczka Cyd na skutek wprowadzenia mostka etenowego między egzo- i endocykliczne atomy azotu N4 i N3, czyli po transformacji Cyd w ϵ Cyd?
2. Czym różnią się schematy homoasocjacyjne cząsteczek Cyd i ϵ Cyd w krystalicznych preparatach i czym są spowodowane różnice w ich sieciach wiązań wodorowych?
3. Jaki wpływ wywiera proces protonowania Cyd i ϵ Cyd na strukturę elektronową i konformację kationów CydH^+ i ϵCydH^+ i jaką rolę odgrywają przeciwaniony: Cl^- , NO_3^- i H_2PO_4^- w ewentualnych zmianach konformacji i struktur elektronowych w krystalicznych solach Cyd i ϵ Cyd?
4. Jaka jest istota i czym jest spowodowany krótki kontakt wewnątrzcząsteczkowy $\delta\text{C-H}\dots\text{O5}'$ występujący w strukturach krystalicznych Cyd, $\text{CydH}^+\cdot\text{NO}_3^-$ i $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$?
5. Jakie informacje strukturalne i asocjacyjne można odczytać z położenia pasm absorpcji $\nu\text{C-H}$ występujących w widmach IR Cyd, ϵ Cyd i ich soli?
6. Jaki wpływ na strukturę elektronową i konformację kationu CydH^+ wywiera podstawienie "kwaśnego" atomu wodoru grupą metylową, czyli jego przekształcenie w kation 3-MeCyd^+ ?
7. Jakim zmianom konformacyjnym, elektronowym i asocjacyjnym ulega cząsteczka Ado po transformacji w ϵ Ado, a także obie wyżej wymienione cząsteczki po transformacji w kationy AdoH^+ i ϵAdoH^+ w krystalicznych solach chlorowodorkowych ($\text{AdoH}^+\cdot\text{Cl}^-$ i $\epsilon\text{AdoH}^+\cdot\text{Cl}^-$)?
8. Jaki wpływ wywierają przeciwaniony na strukturę elektronową, konformację i schemat oddziaływań międzycząsteczkowych protonowanych kationów: AdoH^+ i ϵAdoH^+ w ich krystalicznych solach?

1. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów?

2. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek anionów?

3. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów i anionów?

4. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów i anionów w związkach krystalicznych?

5. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów i anionów w związkach krystalicznych?

6. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów i anionów w związkach krystalicznych?

7. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów i anionów w związkach krystalicznych?

8. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów i anionów w związkach krystalicznych?

9. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów i anionów w związkach krystalicznych?

10. Jaki wpływ ma na przewodność jonową w związkach krystalicznych dodatni ładunek kationów i anionów w związkach krystalicznych?

Zespołowe prace eksperymentalne nie tylko udzieliły odpowiedzi na powyższe pytania (zawarte w rozdziałach IV.1-4, 7-11 oraz w publikacjach 97-100,115), lecz dodatkowo wykazały istnienie niezwykle silnego i bardzo specyficznego upakowania komponentów anionowych i kationowych w krystalicznym preparacie $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$. Ponadto szczegółowa analiza struktury krystalicznej tego preparatu zdawała się sugerować ~~tu~~ również zachowanie identycznego podstawowego szkieletu wiązań wodorowych w nieznanym dotąd preparacie fosforanu dezoksycytydyny, w którym brak grupy 2'OH prowadzi do likwidacji dwóch wiązań wodorowych, czyniąc fragmenty cytozyniowe bardziej podatne na drobne przemieszczenia w obrębie hipotetycznej struktury krystalicznej. W efekcie specyficznego zbliżenia dwóch fragmentów cytozyniowych mogłoby dojść do wytworzenia dimerycznego kationu z trzema wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi (rys. 23). Byłoby to możliwe, gdyby połowa anionów diwodorofosforanowych uległa transformacji w obojętne cząsteczki H_3PO_4 kosztem deprotonacji połowy kationów cytozyniowych.

Zafascynowana silną i zwartą strukturą krystaliczną $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, a także przewidywaną labilną strukturą analogu dezoksycytydyny ($\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$), o potencjalnych możliwościach przekształcenia monofosforanu dCyd w hipotetyczny semifosforan dCyd: $(\text{dCyd})_2\text{H}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, postanowiłam, za zgodą i zachętą promotora, rozszerzyć zakres mojej rozprawy doktorskiej o dalsze nowe cele, które zawarłam w następujących pytaniach:

9. Czy zwarta i silna sieć wiązań wodorowych, decydująca o strukturze krystalicznej $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ wyraża jeden z kilku

możliwych schematów oddziaływań czy też wpływa z optymalnego dopasowania kationów CydH^+ z anionami H_2PO_4^- ?

10. Jakie są właściwości makroskopowe i termochemiczne fosforanu Cyd?

H 11. Czy w sieci krystalicznej (~~krystalicznej~~) $\text{CydH}^+\cdot\text{H}_2\text{PO}_4^-$ symulowane wiązania diestrowe wiązaniami wodorowymi: $3'\text{O}\dots\text{H}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{H}\dots\text{O}5'$ dadzą się przekształcić w wiązanie fosfodiestrowe, a o ile tak, to czy proces ten będzie przebiegał w sposób "zgrany" czy etapowy, faworyzując określony proces monodehydratacji np. ten prowadzący do 5' monofosforanu Cyd (5'CMP)?

12. Czy w strukturze krystalicznej fosforanu dezoksytydyny ($\text{dCydH}^+\cdot\text{H}_2\text{PO}_4^-$) będzie zachowany podstawowy szkielet wiązań wodorowych występujący w fosforanie Cyd i czy, zgodnie z przewidywaniami, będzie on podatny na transformacje wewnętrznykrystaliczne?

13. Czy postulowany semifosforan dCyd istnieje rzeczywiście i czy da się przekształcić w ciele stałym w obecności H_3PO_4 w monofosforan dCyd?

14. Czy postulowana tendencja łatwego tworzenia się semifosforanu dCyd dotyczy także Cyd i innych soli Cyd i dCyd?

Aby można było udzielić odpowiedzi na te nowe pytania, trzeba było wzmocnić dotychczasową współpracę z zespołem pani prof.dr Z.Kosturkiewicz (doc.dr M. Jaskólski - analiza rentgenostrukturalna) i rozszerzyć współpracę z zespołem prof.dr W. Zielenkiewicza (dr M. Kamiński i dr E. Utzig - analiza termochemiczna DSC i TGA). Odpowiedzi na pytania 9-14 zawarte są w dwóch rozdziałach IV.5a-b i IV.6. Nie wszystkie

rozwiązaniu schłodzonej cieczy

tego doświadczenia należy wykonać

10. Jaka jest właściwość nasyconej

pari cieczy?

11. Czy w sieci krystalicznej występuje

symulowane własności dielektryczne?

2.0...H-0-P-0-H...02, badaj, czy

funkcyjnie, a nie formalnie,

przebiegiem w sposób... (nie)

określony proces zmian, a nie

z modyfikacją (czyli?)

12. Czy w strukturze krystalicznej

występuje... (czyli?)

wodorowców występują w strukturze

przewodności, jednakże

krystalizacji?

13. Czy postulowany rezonans

czy to nie orientacja -

w rezonansie (czyli?)

14. Czy postulowana tendencja

pari (czyli?)

być może być udziałem

trzeba było wzmocnić

prof. i katedry (czyli?)

rejonach (czyli?)

prof. M. Iliński (czyli?)

15. (czyli?)

zawarte są w dwóch

badania z tego nowego nurtu są zakończone, stąd niektóre odpowiedzi mają charakter hipotez, które wymagają weryfikacji.

Charakterystykę sieci wiązań wodorowych istniejących w pojedynczych kryształach oraz aktywności protonodonorowe i protonoakceptorowe grup zaangażowanych w zespole wiązań wodorowych wyprowadzono z danych X-ray przez obliczenie parametru ΔH_B [97,98,99] i wartości $-\Delta H^D$ w kcal/mol [100,101].

Wnioski strukturalne wpływające z danych rentgenograficznych uwzględniłam przy interpretacji widm w podczerwieni oraz przy dyskusji właściwości termochemicznych badanych związków.

Przy prezentacji wyników i ich dyskusji została zachowana właściwa chronologia moich prac eksperymentalnych:

- strukturalna analiza porównawcza Cyd, ϵ Cyd oraz ich soli chlorowodorkowych,
- wpływ przeciwanionów na konformacje protonowanych kationów,
- wpływ grupy metylowej przy atomie azotu N3 na konformację nukleozydu,
- mono i semi sole Cyd i dCyd.

Jedynie badania nad strukturą Ado, ϵ Ado i ich solami były wykonane wcześniej, a omawiam je na końcu rozdziału IV.

badania z tego...

wielki miaz...

Charakterystyka...

potencjalny...

promieniowy...

rocznik wy...

AMB 197, 98, 99...

Wolność str...

licznym uog...

o az przy o...

związku

przy prz...

wskazanie...

- struktura...

chloroacety...

- aktywne...

- rojnie orpy...

układający...

- mono i...

ładnie odd...

Wytwarzanie...

II. ANALIZA KONFORMACYJNA NUKLEOZYDÓW - spis treści

II.1. Wprowadzenie

II.2. Struktura nukleozydów w kryształach

II.3. Konformacja pierścienia cukrowego

II.3.a. Cykl pseudorotacji

II.4. Konformacja zasady azotowej względem pierścienia cukrowego

II.4.a. Inne strukturalne zależności długości wiązania glikozydowego C1'-N od kąta torsyjnego χ

II.4.b. Konformacja "high anti" (-sc)

II.4.c. Charakter rotacji zasady wokół wiązania glikozydowego χ

II.4.d. Badanie uprzywilejowanej konformacji nukleozydów syn-anti w roztworze

II.4.e. ^1H NMR w badaniach konformacji syn-anti nukleozydów w roztworze

II.4.f. ^1H NMR w badaniach konformacji syn-anti nukleotydów w roztworze

II.4.g. Zastosowanie metody dichroizmu kołowego do badania konformacji wokół wiązania glikozydowego

II.4.h. Zastosowanie stałych sprzężenia węgiel-wodór do badania konformacji wokół wiązania glikozydowego

II.5. Konformacja egzocyklicznej grupy hydroksymetylenowej

II.5.a. Wpływ modyfikacji zasady na konformację egzocyklicznej grupy $\text{H}_2\text{C}_5'-\text{OH}$

II.5.b. Zależność między konformacją pierścienia cukrowego a orientacją egzocyklicznej grupy $\text{H}_2\text{C}_5'-\text{OH}$

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

11.2.10

II. ANALIZA KONFORMACYJNA NUKLEOZYDÓW

II.1. Wprowadzenie

Kwasy nukleinowe od czasu ich odkrycia w 1868 roku były i są przedmiotem nieustannych badań. Ich rola w życiu komórki pozostawała przez długi czas prawie zupełnie niewyjaśniona. Stwierdzenie, że są składnikami nie tylko komórek roślinnych i zwierzęcych, lecz także bakterii i wirusów oraz wykazanie ich rozmieszczenia metodami histochemicznymi w komórkach zwierząt i roślin pozwalało przypuszczać, że ich działanie ma podstawowe znaczenie dla procesów życiowych [1,2,3,4]. Jednym z intensywnie badanych problemów jest zagadnienie trójwymiarowej struktury kwasów nukleinowych, a szczególnie kwasów transferowych, które odgrywają kluczową rolę w procesie przekazywania informacji genetycznej. Obecnie już wiadomo, że konformacje niektórych jednostek strukturalnych kwasów nukleinowych są bardzo podobne w polimerach i monomerach. W związku z tym uważa się, że siły określające przestrzenną strukturę polinukleotydów manifestują się już częściowo na poziomie monomerów. Celowe jest więc prowadzenie równoległych badań stereochemii nukleozydów, nukleotydów i wielkocząsteczkowych kwasów nukleinowych.

Analiza rentgenograficzna monomerycznych jednostek określa precyzyjnie długości wiązań, wartości kątów torsyjnych. Dane te są ważnymi informacjami w rozważaniach stereochemii polimeru. Najbardziej jednak cenne dla biochemika są metody pozwalające określić konformację w roztworach wodnych, czyli w warunkach zbliżonych do fizjologicznych. Takiej metody, porównywalnej swoją precyzją z metodą rentgenograficzną, jeszcze nie ma i przy

II.1. Wprowadzenie

Ważny kierunek od czasu ich odkrycia w 1958 roku były i są przedmiotem intensywnych badań. Ich rola w życiu komórki i procesach przebiegających w czasie rozwoju organizmów, w szczególności, że są składnikami nie tylko koderek genetycznych i wirusów, lecz także bakterii i wirusów oraz wywołują choroby. Wskazano również ich udział w procesach regulacji i w budowie struktur nukleonowych, a szczególnie w procesach transkrypcji, które odgrywają również rolę w procesie przekazywania informacji genetycznej. Wskazano, że udział w procesach elektrycznych i mechanicznych struktur nukleonowych jest bardzo podobny w polimerach i komercjach. W związku z tym uważa się, że są silnymi katalizatorami przemieszczania struktury polinukleotydów. Wskazano, że ich udział w procesach mechanicznych jest wieloletni i wieloletni.

Analiza rentgenograficzna komercyjnych jednoczących struktur przyczynia do głębszego zrozumienia, wartości i ich roli. Wskazano, że udział w procesach mechanicznych i mechanicznych jest wieloletni i wieloletni. Wskazano, że udział w procesach mechanicznych i mechanicznych jest wieloletni i wieloletni.

interpretacji danych spektroskopowych korzysta się z mniej lub bardziej przybliżonych reguł empirycznych oraz teoretycznie uzasadnionej korelacji. W analizie konformacyjnej nukleozydów i nukleotydów zarysowują się trzy nurty:

- badania krystalograficzne
- badania spektroskopowe
- obliczenia teoretyczne.

Obecnie można teoretycznie obliczyć najbardziej uprzywilejowane konformacje. Teoretycy w swoich obliczeniach korzystają z dokładnych opisów geometrii cząsteczek podanej przez krystalografów.

II.2. Struktura nukleozydów w kryształach

Obrót wokół wiązań pojedynczych C-C; C-O; C-N; O-P w związkach organicznych nie jest całkowicie swobodny i z dużej liczby teoretycznie możliwych konformerów rotacyjnych realizowane są tylko niektóre, charakteryzujące się niższymi wartościami energii potencjalnej. Trwałość tej czy innej konformacji cząsteczki zależy od sił odpychania (typu Van der Waalsa) między sąsiednimi niezwiązanymi kowalencyjnie atomami i od sił przyciągania między różnymi grupami funkcyjnymi na skutek oddziaływań dipolowych lub wiązania wodorowego [5].

Dokładnie zdefiniowane konformacje związków chemicznych uzyskuje się na podstawie znajomości kątów torsyjnych wynikających z obrotu wokół wiązań pojedynczych.

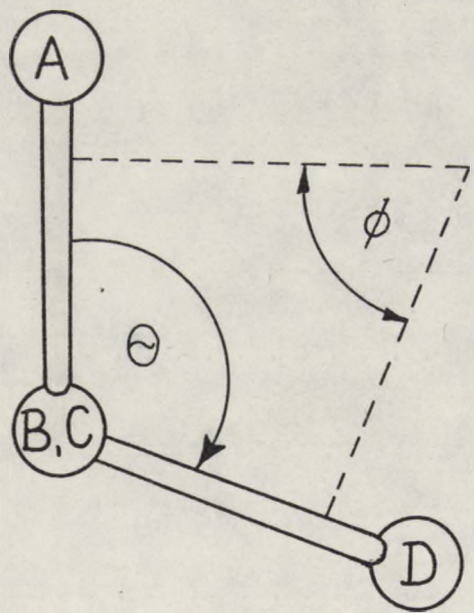
Trójwymiarowa struktura cząsteczki jest charakteryzowana przez długość wiązania, kąty walencyjne i rotacje grup atomów wokół wiązań.

interpretacji danych spektroskopowych
bardziej przybliżonych (np. w zakresie
ustanowionej korelacji. W analizie korelacji
nukleotydów wykazują się trzy grupy
- badania krytalograficzne
- badania spektroskopowe
- obliczenia teoretyczne
Ogólnie można teoretycznie obliczyć
konformacje. Teoretycy w swoim zakresie
dotychczasowych badań generalnie
krytalografów.

11.3. Struktura nukleotydów

Wobec wiedzy na temat budowy
kuch organicznych nie jest możliwe
teoretycznie obliczyć konformacji
tylko niektóre, charakterystyczne
energii potencjalnej. Wskazują one
czynniki zależne od silnych
szkieletu nieznacznie różniących się
głównie między różnymi grupami
dotychczasowa wiedza molekularna
dotyczy zbudowania konformacji
należy się na podstawie teoretycznych
wynikających z obrotu wokół wiązań
Trójwymiarowa struktura nukleotydów
przez długość wiązania, przy założeniu
wskazują.

Kąt torsyjny dla danego wiązania można przedstawić graficznie za pomocą projekcji Newmana, tj. rzutu cząsteczki wzdłuż tego wiązania. Kąt torsyjny wiązania B-C (z uwzględnieniem czterech atomów A-B-C-D) ma znak dodatni, jeśli dla kierunku rzutowania B→C, wiązanie A-B pokryje się z wiązaniem C-D przy obrocie w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara o kąt mniejszy od π . Kąt torsyjny wynosi 0° , jeżeli wiązanie A-B pokrywa się z wiązaniem C-D patrząc wzdłuż wiązania B→C [6,7]. Należy rozróżnić pojęcia: kąt torsyjny i kąt dwuścienny, które to określenia w literaturze często są używane synonimowo, co nie jest prawidłowe (rys. 1). Kąt dwuścienny jest to kąt powstały z przecięcia się dwóch prostych, z których jedna jest prostopadła do wiązania A-B, a druga jest prostopadła do wiązania C-D.

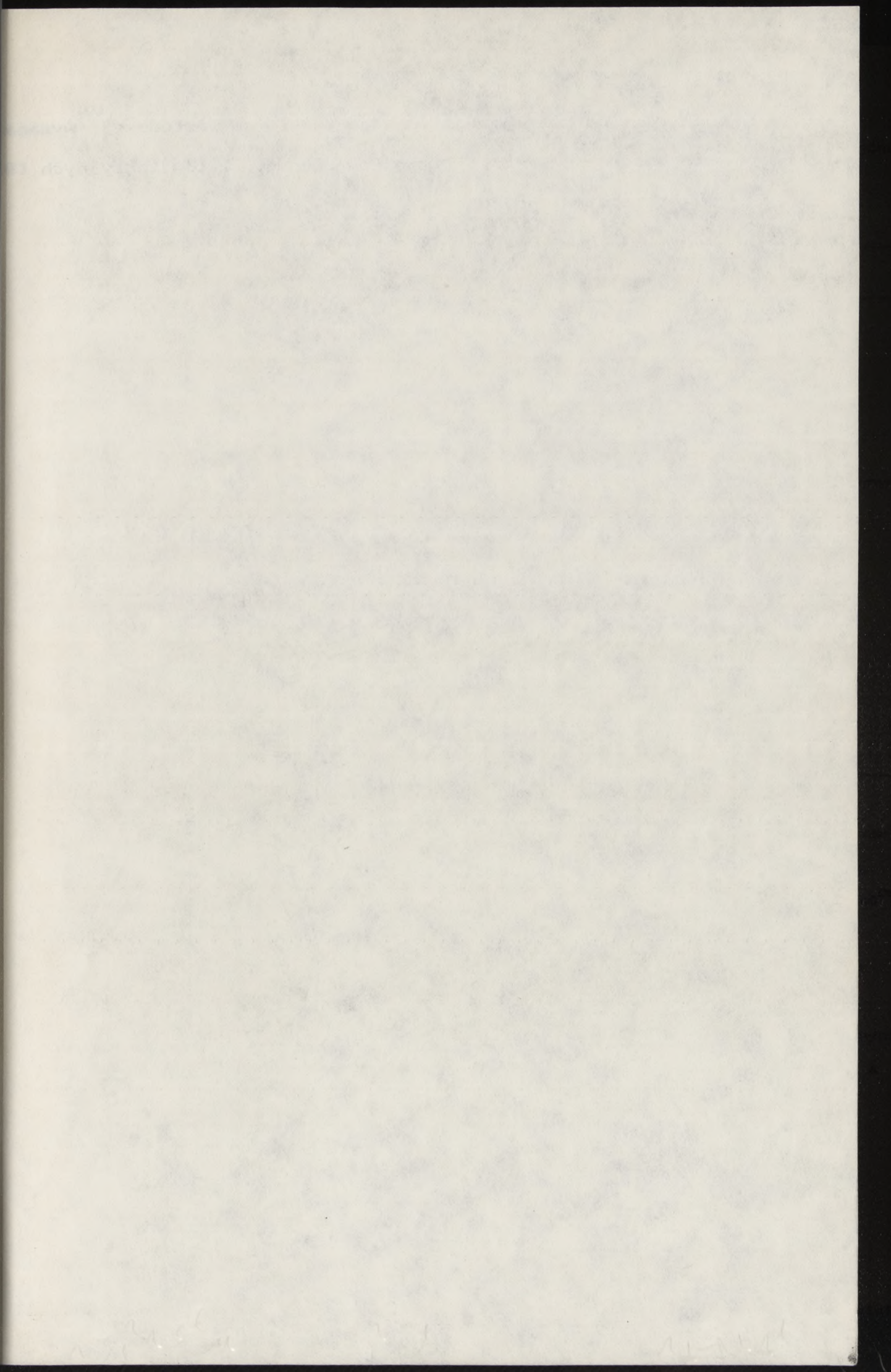


Rys. 1. Graficzne przedstawienie definicji kąta torsyjnego θ i kąta dwuściennego ϕ .

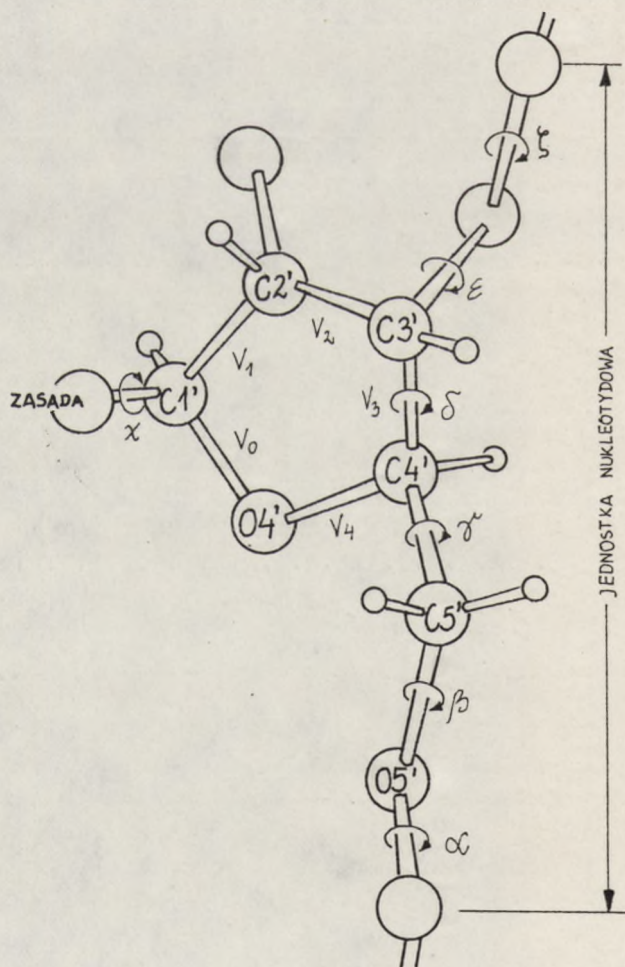
Kat. foryiny dia...
graficzne za pomoca...
wzrost tego...
urodzajow...
dla kierunku...
niez C-D przy...
gato o kat...
wzrost A-B...
Zac. 16, 17. Wzrost...
decydujacy, ktore...
symonow...
to kat powstaj...
jest...
wzrost C-D.



Rys. 1. Graficzne...
kata...



Do pełnego opisu jednostki nukleotydowej wymaga znajomość wartości i znaków dwunastu kątów torsyjnych [8] przedstawiono na rys. 2.



Rys. 2.

W Tabeli 1 przedstawiono definicje kątów torsyjnych w jednostce nukleotydowej [9].

TABELA 1

kąt torsyjny	cztery atomy składające się na kąt torsyjny
α	(n-1) O3'-P-O5'-C5'
β	P-O5'-C5'-C4'
γ	O5'-C5'-C4'-C3'
δ	C5'-C4'-C3'-O3'
ϵ	C4'-C3'-O3'-P
ζ	C3'-O3'-P-O5' (n+1)
χ	O4'-C1'-N1-C2 (pirymidyny) O4'-C1'-N9-C4 (puryny)
ν_0	C4'-O4'-C1'-C2'
ν_1	O4'-C1'-C2'-C3'
ν_2	C1'-C2'-C3'-C4'
ν_3	C2'-C3'-C4'-O4'
ν_4	C3'-C4'-O4'-C1'

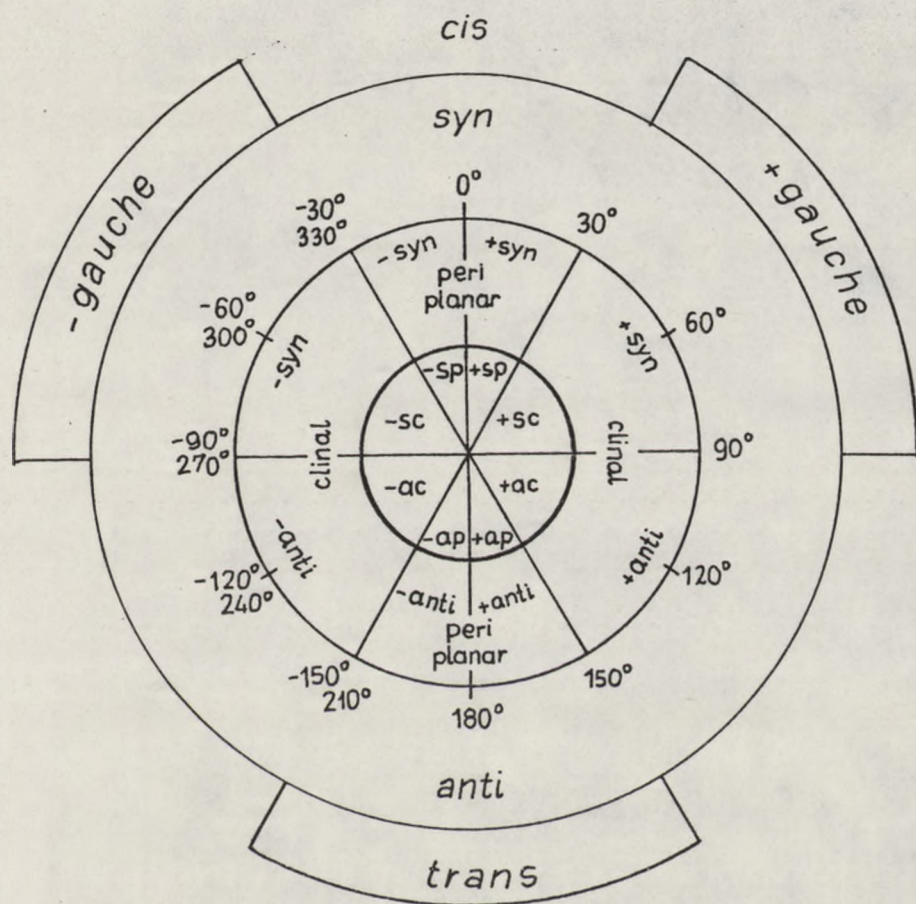
Zakresy kątów torsyjnych powszechnie używane w chemii organicznej zostały zaproponowane przez Klyne'go i Prelog'a. Są one następujące: syn (0°); anti (180°); \pm synclinalne ($\pm 60^\circ$); \pm anticlinalne ($\pm 120^\circ$) [9,10].

W spektroskopii i krystalografii najczęściej stosuje się terminy: cis (0°), trans (180°), \pm gauche ($\pm 60^\circ$).

Graficznie skorelowane zakresy kątów torsyjnych używanych w spektroskopii z zakresami zdefiniowanymi przez Prelog'a i Klyne'go przedstawiono na rys. 3.

Year	Value
1900	100
1901	105
1902	110
1903	115
1904	120
1905	125
1906	130
1907	135
1908	140
1909	145
1910	150
1911	155
1912	160
1913	165
1914	170
1915	175
1916	180
1917	185
1918	190
1919	195
1920	200
1921	205
1922	210
1923	215
1924	220
1925	225
1926	230
1927	235
1928	240
1929	245
1930	250
1931	255
1932	260
1933	265
1934	270
1935	275
1936	280
1937	285
1938	290
1939	295
1940	300
1941	305
1942	310
1943	315
1944	320
1945	325
1946	330
1947	335
1948	340
1949	345
1950	350

The following table shows the results of the survey conducted in the year 1950. The data is presented in a tabular form, with the first column representing the year and the second column representing the value. The values show a steady increase over the period from 1900 to 1950, starting at 100 and reaching 350 by the end of the survey.



Rys. 3

Przedmiotem dalszych rozważań będą trzy najważniejsze problemy w analizie konformacyjnej nukleozydów:

- konformacja pierścienia cukrowego
- wzajemne rozmieszczenie pierścienia cukrowego i zasady
- konformacja egzocyklicznej grupy hydroksymetylenowej $H_2C5'-OS'H$.



Frühjahr

Problemstellung

- Kontext
- Zusammenfassung
- Kontext

II.3. Konformacja pierścienia cukrowego

W opisie konformacji nukleozydów istotna jest charakterystyka pofałdowania pierścienia cukrowego. W pierścieniu cukrowym najbardziej trwałe są te konformacje, w których jeden atom jest poza płaszczyzną pozostałych czterech atomów - koperta E, lub sąsiednie atomy znajdują się po przeciwnych stronach płaszczyzny utworzonej przez pozostałe trzy atomy - twist (półkrzesło) T.

Na rys. 4 przedstawiono graficznie pofałdowanie pięciocząłowego pierścienia w konformacji koperty - E i w konformacji półkrzesła T.

Jeżeli atom jest wychylony z płaszczyzny pozostałych trzech lub czterech atomów w tym samym kierunku co egzocykliczna grupa hydroksymetylenowa $H_2C_5'-O_5'H$, to mówimy o konformacji endo, jeśli zaś w kierunku przeciwnym, to mówimy o konformacji egzo [13]. Jeżeli wychylenie jest endo, to numer atomu, który leży poza płaszczyzną piszemy przy symbolu E lub T u góry z lewej strony, np. C2'-endo piszemy w skrócie 2E . Jeśli zaś wychylenie jest egzo, to piszemy u dołu z lewej strony symbolu cyfrę atomu, który leży poza płaszczyzną, np. C3'-egzo piszemy ${}_3E$.

Wychylenia przy konformacji twist-T mogą być jednakowe (symetryczne) lub jedno z nich jest duże (major) a drugie małe (minor). Zaznaczamy to przy symbolu w ten sposób, że przy dużym wychyleniu cyfrę piszemy z lewej strony symbolu, a przy małym wychyleniu atomu z płaszczyzny, cyfrę piszemy z prawej strony symbolu, np. niesymetryczne półkrzesło z dużym wychyleniem C3'-endo i małym wychyleniem C2'-egzo piszemy 3T_2 .

Przykłady pofałdowania pierścienia cukrowego przedstawiono na rys. 5.

W opisie

charakterystyka

struktury

Wzrost jest

stosunek

przebieg

stany -

na rys. 4

Charakterystyka

podstawy

Jedną z

lub innych

hydroksy

Jedną z

(12) jest

nowa

stany, np.

jest opat,

który jest

Wzrost jest

osobny

(stany) -

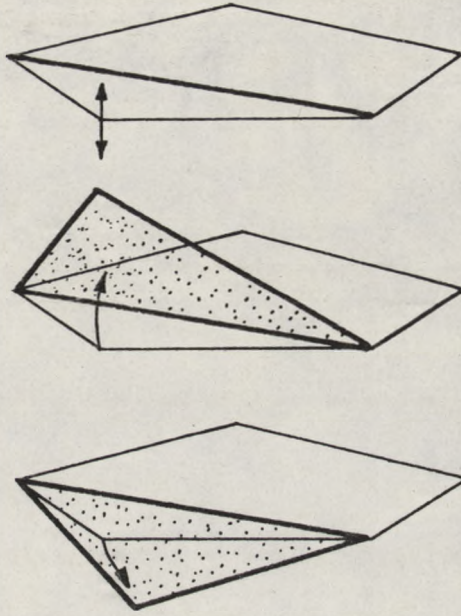
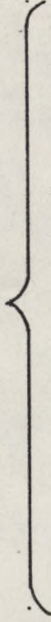
wzrostu

stany, np.

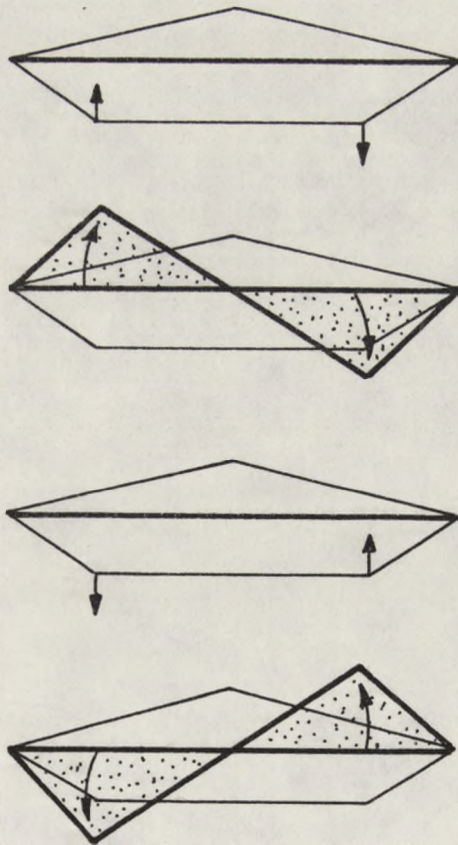
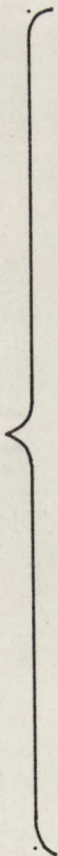
- w

Wzrost jest

E



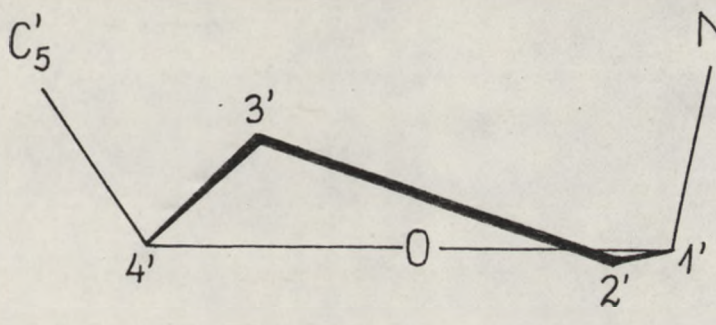
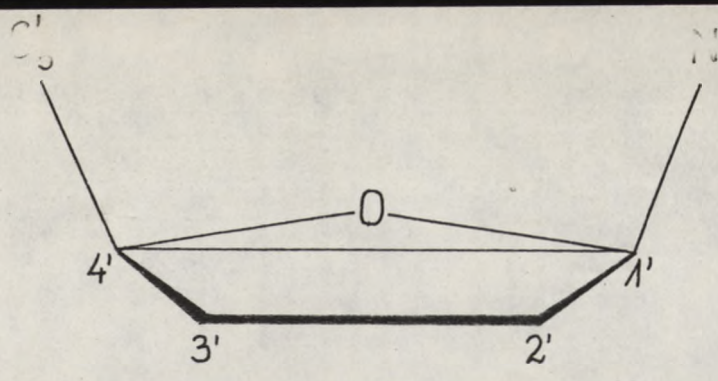
T



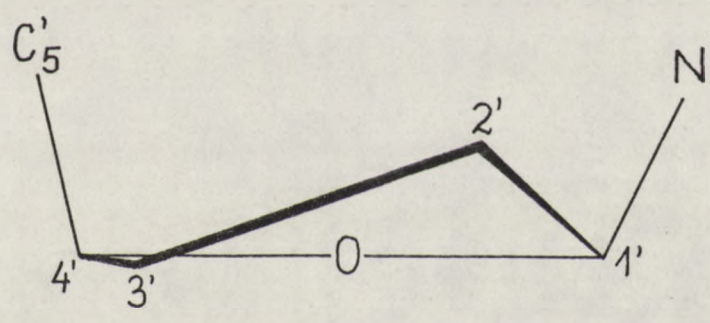
Rys. 4

E

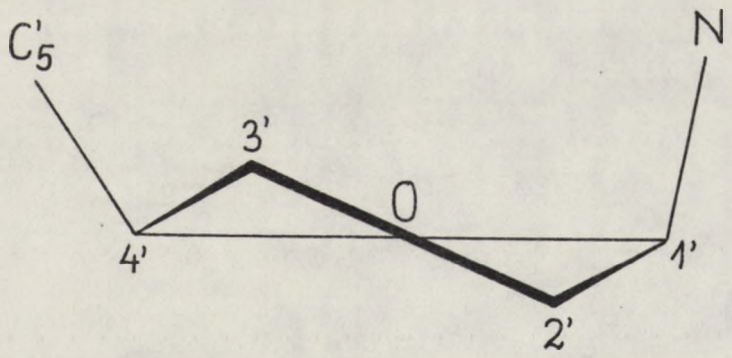
T



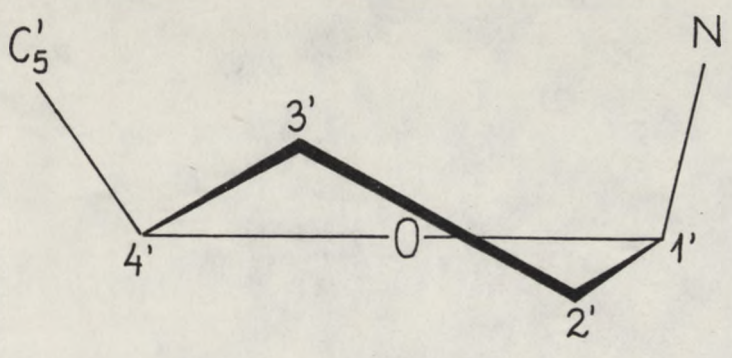
$^3 E$



$^2 E$

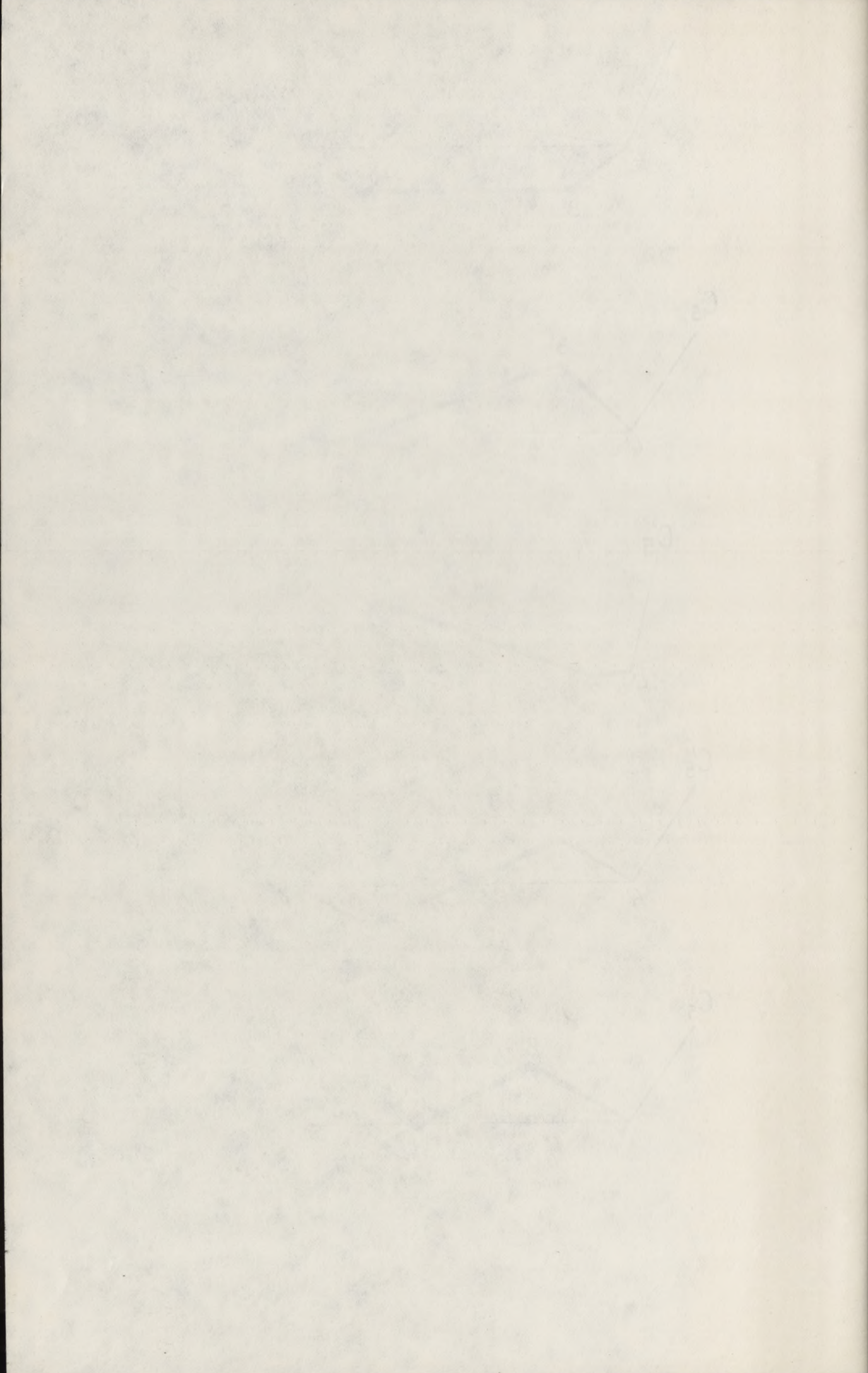


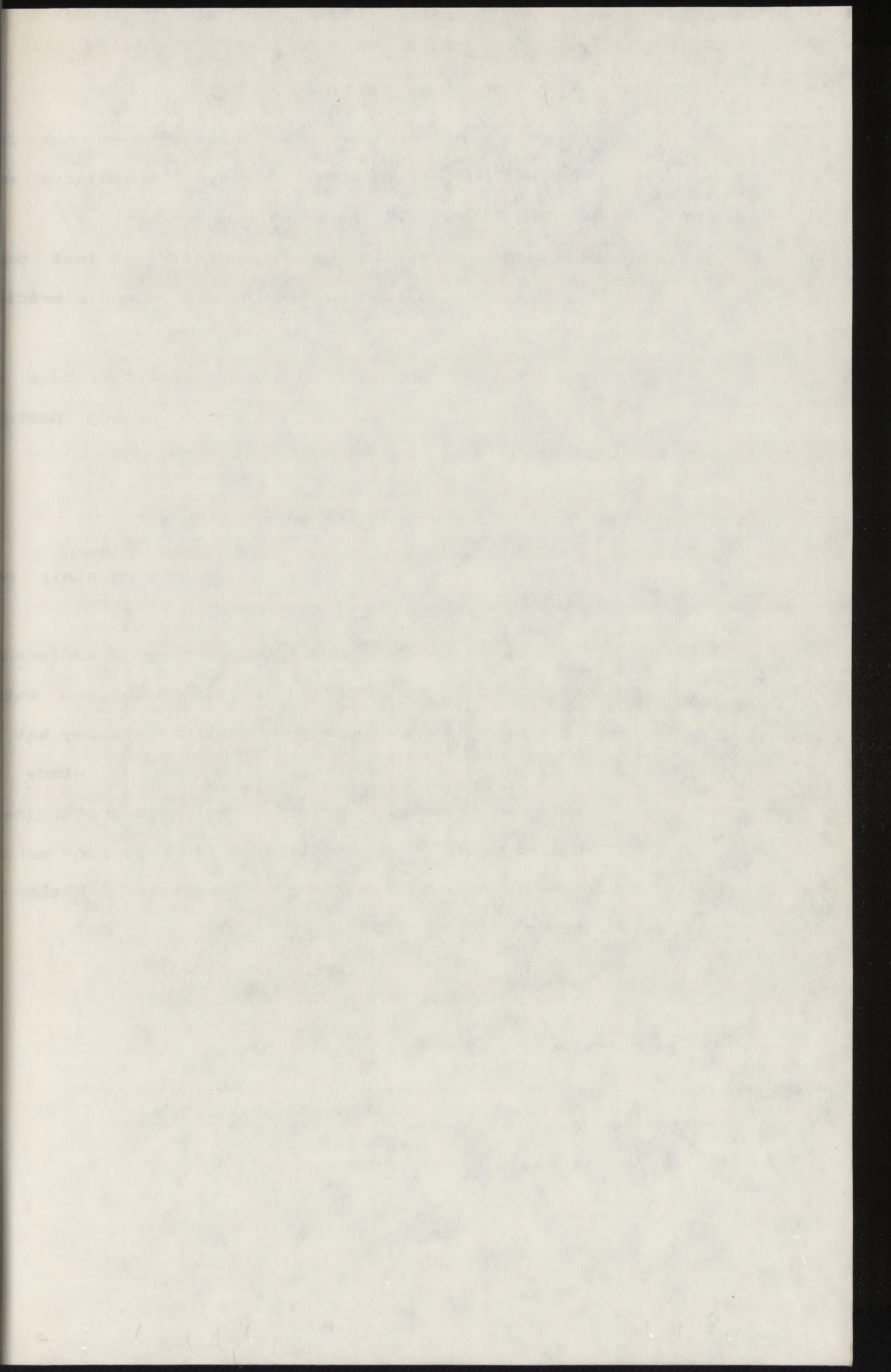
$^3 T$
 2



$^3 T$
 2

Rys. 5





W koncepcji Altony i Sundaralingama fazowy kąt rotacji (P) jest parametrem konformacyjnym definiującym w kąty torsyjne i kąty wiązaniowe.

Amplituda maksymalnego pofałdowania (V_{\max}) jest parametrem geometrycznym określającym maksymalny dla danego pierścienia skręcenia.

Fazowy kąt pseudorotacji P można obliczyć znając kąty torsyjnych pierścienia cukrowego według następującego wzoru [16]:

$$\tan P = \frac{(V_4 + V_1) - (V_3 + V_0)}{2 \cdot V_2 \cdot (\sin 36^\circ + \sin 72^\circ)}$$

Gdy $P = 0^\circ$, to V_2 jest wtedy maksymalnie dodatni; oznacza to symetrycznej formie T(C2'-egzo C3'-endo) $\frac{3}{2}$ T.

Gdy $P = 180^\circ$, to wtedy pierścień cukrowy ma konformację T(C2'-endo C3'-egzo) $\frac{3}{2}$ T. Tak więc dysponując wartościami wszystkich pięciu kątów torsyjnych pierścienia cukrowego można wyliczyć fazowy kąt pseudorotacji korzystając z powyższego wzoru i można wtedy dla danego związku w odpowiednim punkcie drogi pseudorotacyjnej.

Drugi parametr V_{\max} - amplitudę lub stopień maksymalnego pofałdowania pierścienia można wyrazić następującą zależnością:

$$V_j = V_{\max} \cdot \cos (P + j \cdot \varphi)$$

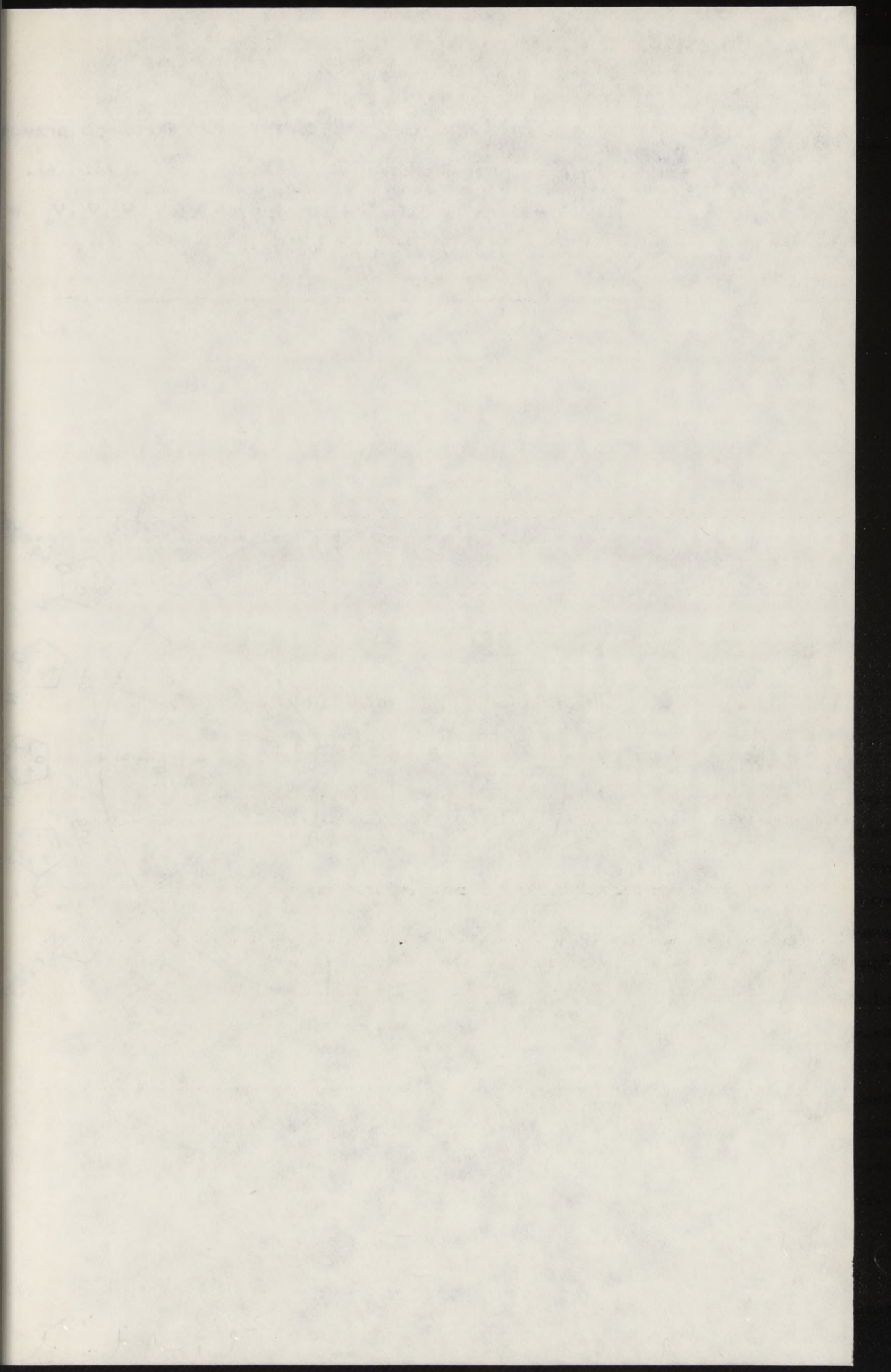
gdzie: $j = 0, 1, 2, 3, 4$

$$\varphi = \frac{720^\circ}{5} = 144^\circ$$

dla $j=0$ równanie redukuje się do postaci

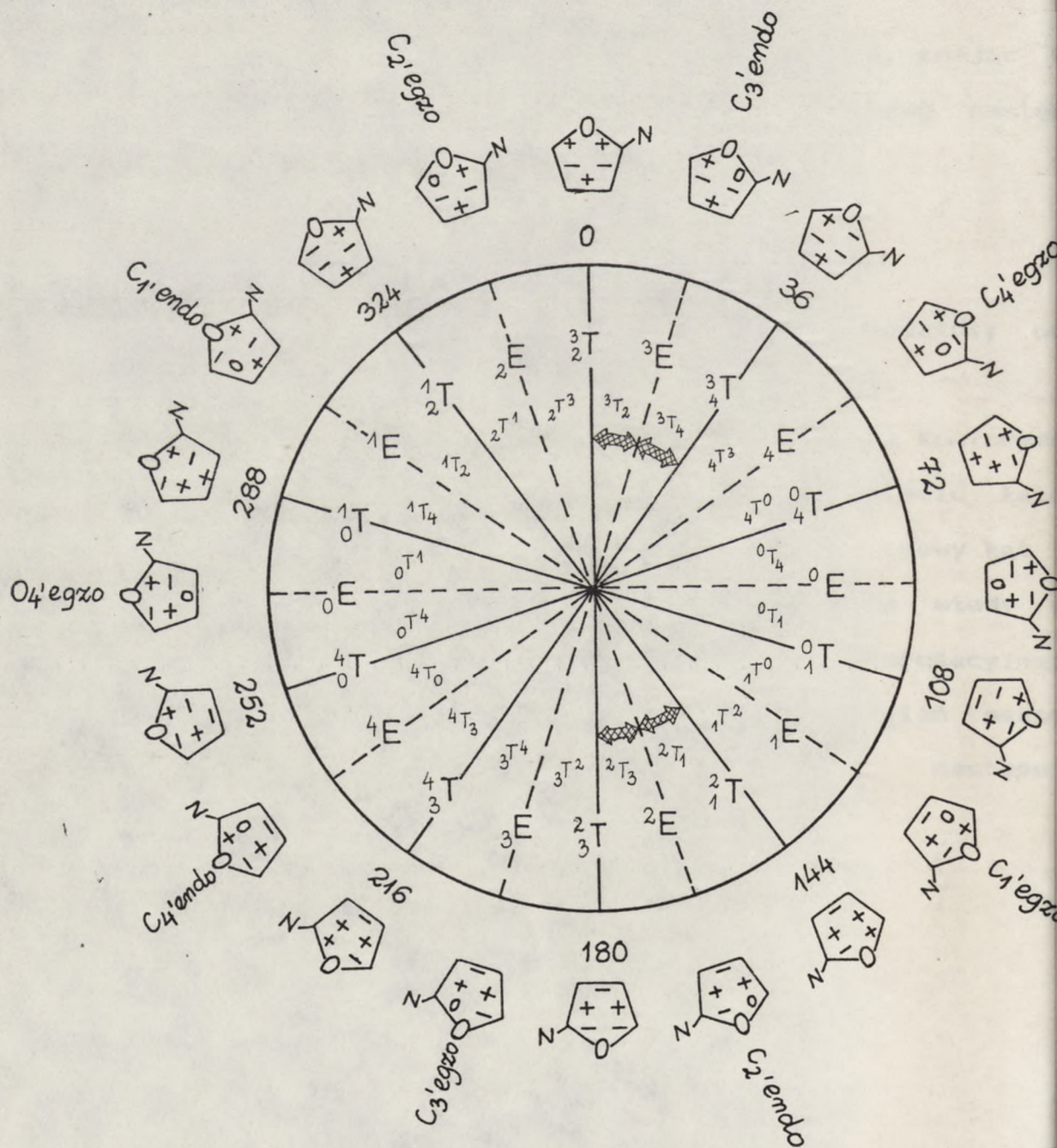
$$V_0 = V_{\max} \cdot \cos P$$

$$V_{\max} = \frac{V_0}{\cos P}$$



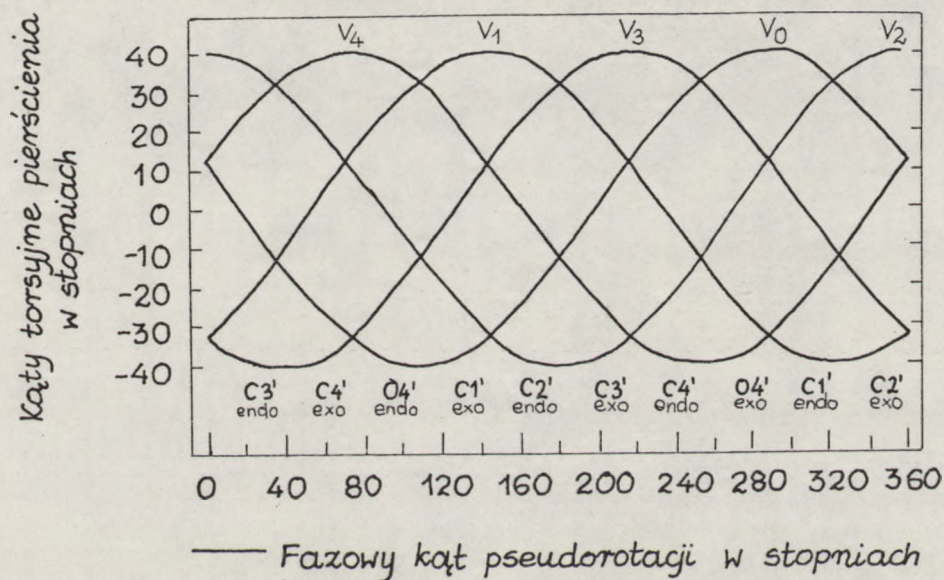
Przejścia konformacyjne pierścienia cukrowego przed-
graficznie za pomocą koła konformacyjnego (rys. 6).

(+), (-) określają znak kątów torsyjnych $\nu_0, \nu_1, \nu_2, \nu_3, \nu_4$ w
z dwudziestu wyidealizowanych konformacji.



Rys. 6.

Teoretyczne zmiany pięciu kątów torsyjnych podczas jednego pełnego cyklu pseudorotacji [23] przedstawiono na rys. 7.



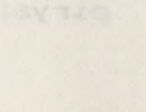
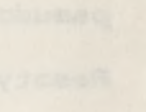
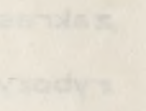
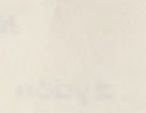
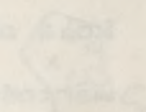
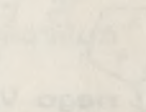
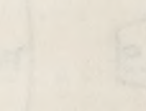
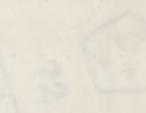
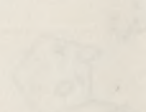
Rys. 7.

Północna połowa koła pseudorotacyjnego oznaczona jest ogólnym symbolem N. Zawiera ona wszystkie konformacje pierścienia cukrowego, charakteryzujące się dodatnią wartością kąta torsyjnego V_2 , zaś P waha się od 0° do $\pm 90^\circ$. Na południowej połowie koła oznaczonego symbolem S znajdują się konformacje z ujemnymi wartościami kąta torsyjnego V_2 i P w granicach od 180° do $\pm 90^\circ$.

Na podstawie badań rentgenograficznych dużej liczby nukleozydów i nukleotydów stwierdzono, że β -cukry zajmują dwa wąskie zakresy drogi pseudorotacyjnej. Zdecydowana większość pierścieni rybozy i dezoksyrybozy charakteryzuje się fazowymi kątami pseudorotacji w dwóch zakresach $P = (0^\circ - 36^\circ)$ lub $P = (144^\circ - 180^\circ)$. Reszty cukrowe typu N w prawie wszystkich β -glikozydach pirymidynowych posiadają fazowy kąt pseudorotacji P zawarty w

1950

1950



zakresie (2° - 25°).

W konformacjach typu S β -glikozydy pirymidynowe wykazują większą rozpiętość zakresu fazowego kąta pseudorotacji $P = 139^{\circ}$ - -175° .

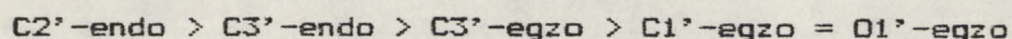
W pochodnych purynowych z pewnym przybliżeniem sytuacja przedstawia się podobnie.

Amplituda maksymalnego pofałdowania V_{\max} w większości badanych związków mieści się w zakresie (30° - 45°) przyjmując średnią wartość 39° . Na wartość V_{\max} mają wpływ takie czynniki jak: efekt upakowania w kryształach i wiązania wodorowe, które to powodują spłaszczenie pierścienia cukrowego (V_{\max} małe) lub zwiększają pofałdowanie pierścienia cukrowego (duża wartość V_{\max}). Zauważono nieznaczne różnice w wartościach V_{\max} dla pochodnych purynowych i pirymidynowych:

typ N Pu	-	$V_{\max_{\text{sr}}}$	=	$39,7^{\circ}$
typ S Pu	-	$V_{\max_{\text{sr}}}$	=	$39,5^{\circ}$
typ N Py	-	$V_{\max_{\text{sr}}}$	=	$38,4^{\circ}$
typ S Py	-	$V_{\max_{\text{sr}}}$	=	$38,0^{\circ}$

Średnia amplituda maksymalnego pofałdowania jest zawsze większa dla konformacji pierścienia cukrowego typu N. Również pochodne purynowe charakteryzują się większym pofałdowaniem pierścienia cukrowego niż pochodne pirymidynowe.

Na podstawie przebadanych β -nukleozydów i β -nukleotydów można ustawić szereg przedstawiający częstotliwość występowania poszczególnych konformacji w stanie krystalicznym:



Przez konformacje $C2'-\text{endo}$ i $C3'-\text{endo}$ rozumie się nie tylko w tym przypadku konformacje kopertowe 2E i 3E , ale również konformacje półkrzesła sąsiadujące z nimi na kole pseudorotacyjnym.

1912

M. K. K.

W. K. K.

1912

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

M. K. K.

W. K. K.

II.3.a. Cykl pseudorotacji

Pierścień cukrowy nie stanowi sztywnej struktury, ale może przechodzić z jednej konformacji w drugą [14,15]. W związku z zaburzeniem symetrii, każdej z dwóch konformacji cyklopentanu odpowiada dziesięć różnych konformacji pentofuranozy. Można się więc spodziewać dwudziestu jakościowo różnych, teoretycznie możliwych symetrycznych konformacji pierścienia rybozy. Trzeba zaznaczyć, że niektóre z dwudziestu możliwych konformacji będą bardziej uprzywilejowane, a inne mniej. Przedstawiony powyżej na rysunku 5 zapis konformacji rybofuranozy, oparty jedynie na własnościach symetrii pierścienia cukrowego, okazał się niewystarczający, gdyż nie pozwalał na zastosowanie koncepcji ciągłych zmian konformacji w ramach jednej krzywej energii potencjalnej. Nowy ulepszony zapis przedstawili Altona i Sundaralingam [16,17]. Ich koncepcja pozwala na jednoznaczne określenie konformacji pierścienia furanozy przy pomocy dwóch parametrów: fazowego kąta pseudorotacji (P) i amplitudy maksymalnego pofałdowania V_{\max} .

Samo zjawisko pseudorotacji znane jest dla cyklopentanu już od dawna. Potwierdza je teoria [14,15,18] i doświadczenie [19, 20,21,22]. Polega ono na ciągłym przesuwaniu się kąta maksymalnego pofałdowania wokół pierścienia bez przeszkody w postaci wyraźnej bariery entalpii swobodnej. W niepodstawionym cyklopentanie kolejne konformacje posiadają w przybliżeniu równą energię, ale różnią się kątami skręcenia i kątami wiązań. Sytuacja ulega zmianie w przypadku czterohydrofuranu lub pentofuranozy, gdzie niektóre konformacje będą zdecydowanie bardziej uprzywilejowane energetycznie od innych.

Wszystkie...

przebieg...

zaburzenia...

odpowiedzi...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

zobacz...

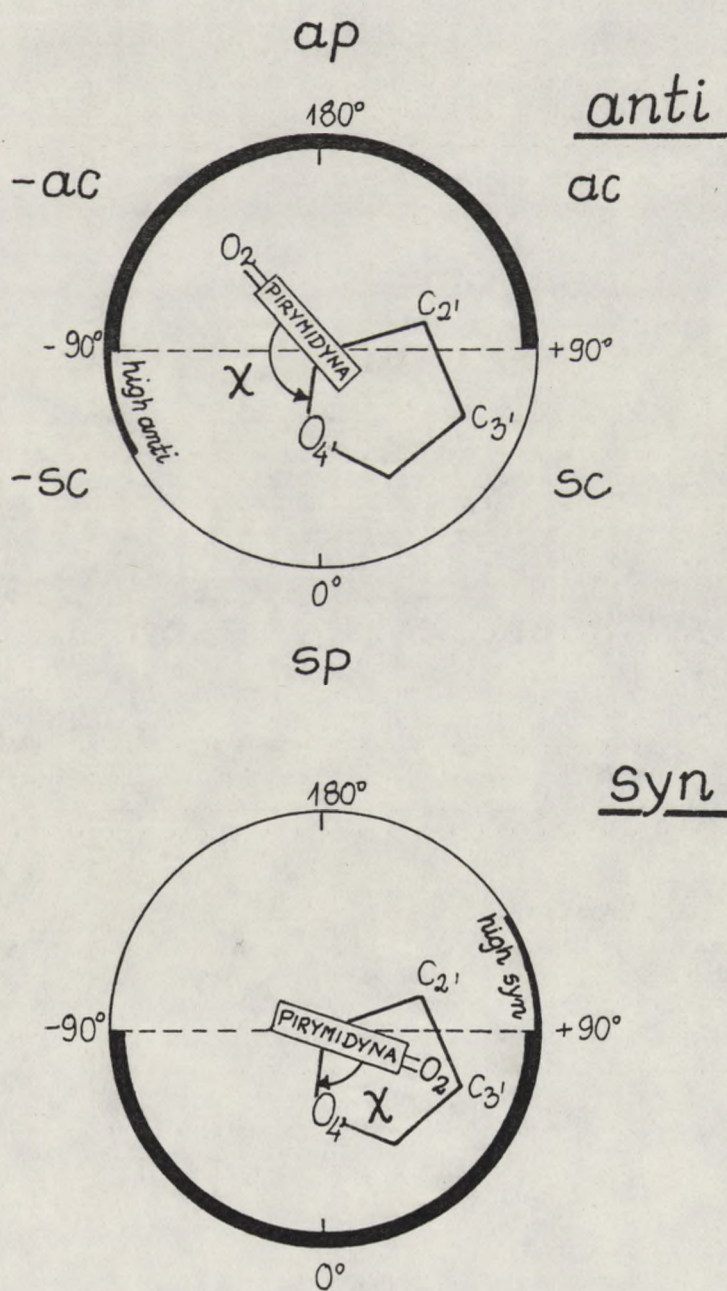
zobacz...

zobacz...

II.4. Konformacja zasady azotowej względem pierścienia cukrowego

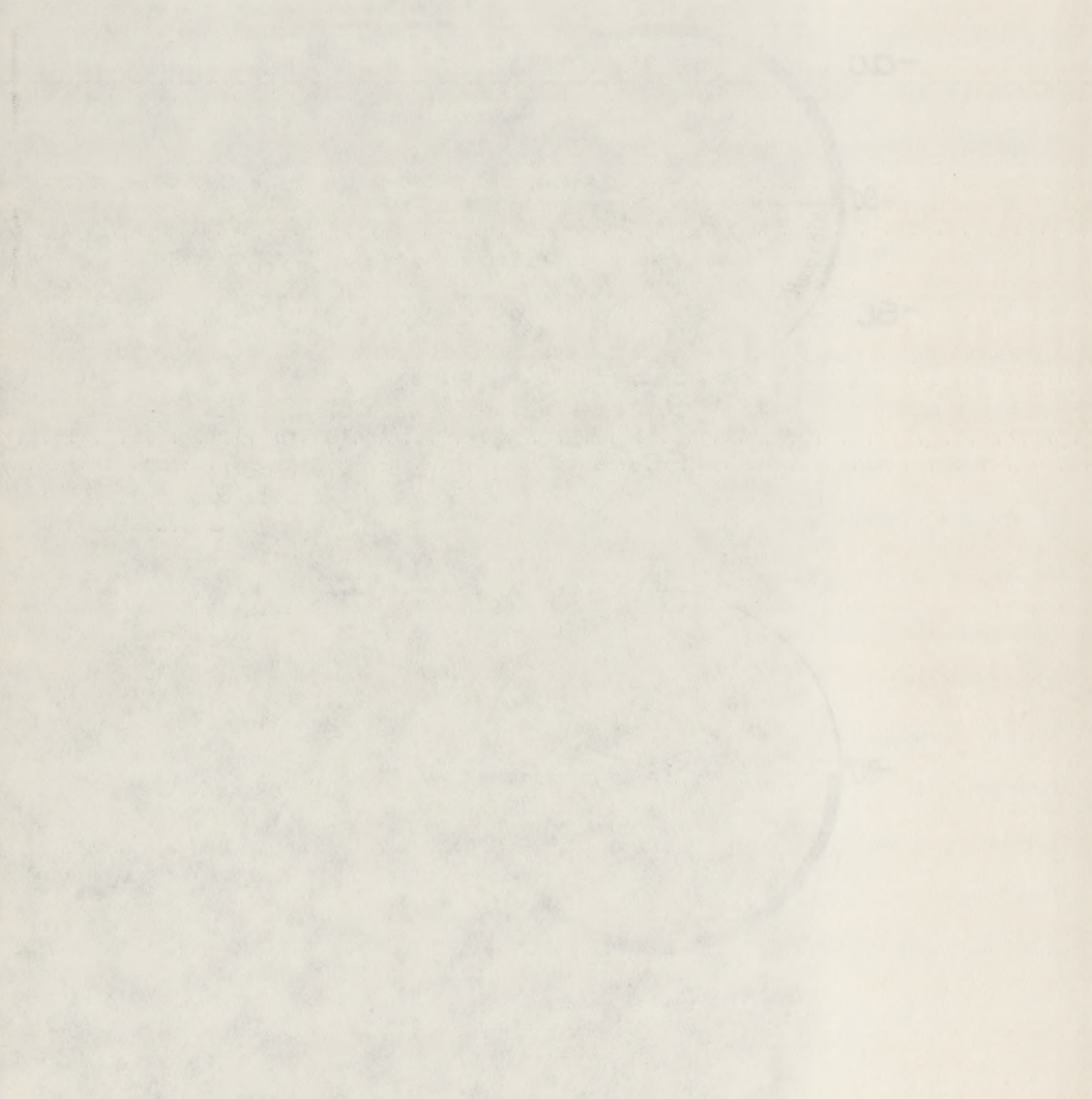
W zależności od wzajemnej orientacji przestrzennej pierścienia furanozowego i zasady azotowej mamy do czynienia z dwoma głównymi konformacjami nukleozydu: syn i anti [24,25,26, 27,81.

Na rysunku 8 przedstawiono graficznie definicję dla konformacji syn i anti nukleozydów pirymidynowym [6].



Rys. 8

11.11.1951
Kontrollzettel Nr. 1
27.01.
28.01.



Konformacje te są charakteryzowane kątem torsyjnym χ wiązania glikozydowego obejmującym następujące atomy:

- χ O4'-C1'-N9-C4 - dla nukleozydów purynowych
 O4'-C1'-N1-C2 - dla nukleozydów pirymidynowych

W konformacji anti większość heterocyklu puryny, tj. sześciocząłonowy pierścień pirymidynowy lub atom tlenu O2 pirymidyny znajdują się poza płaszczyzną rybozy, zaś w konformacji syn grupa C2-keto zasady pirymidynowej lub pierścień sześciocząłonowy zasady purynowej znajdują się nad płaszczyzną rybozy. Według Prelog'a i Klyne'go określenie anti jest równoznaczne z zakresem ap. Określenie syn jest jednoznaczne z zakresem sp.

W literaturze są używane różne definicje dla określenia kąta torsyjnego wiązania glikozydowego. Ich zależności w stosunku do obecnie stosowanej definicji zaprezentowano w Tabeli 2 [28].

TABELA 2

	Obecnie stosowana definicja kąta torsyjnego χ	Inne definicje kąta torsyjnego χ	Różnica w stopniach między obecnie stosowaną a innymi definicjami
puryna pirymidyna		O4'-C1'-N9-C8 O4'-C1'-N1-C6	+180°
puryna pirymidyna	O4'-C1'-N9-C4 O4'-C1'-N1-C2	C2'-C1'-N9-C8 C2'-C1'-N1-C6	-62,5°
puryna pirymidyna		C2'-C1'-N9-C4 C2'-C1'-N1-C2	+116,5°

$$\chi_{\text{obecna def.}} = \chi_{\text{stara def.}} + \text{różnica}$$

Deputy
Deputy
Deputy
Deputy
Deputy

W przypadku gdy kąty torsyjne przyjmują wartości pośrednie między określającymi konformację syn i anti, to odpowiadające im konformacje nazwano w literaturze anglosaskiej "high-syn" i "high-anti" [29,30,31].

W konformacji anti nie ma szczególnych sterycznych przeszkód między pierścieniem cukrowym a zasadą, zaś w konformacji syn duża część zasady jest zlokalizowana nad pierścieniem cukrowym, co daje początek do zamknięcia się międzyatomowego kontaktu.

Analiza struktury kryształu dla syn-nukleozydów preferuje dla pierścienia cukrowego konformację C2'-endo [32,33].

Dokładne badania krystalograficzne nukleozydów sugerują, że nukleozydy purynowe o konformacji pierścienia cukrowego C2'-endo występują zarówno w konformacji syn jak i anti (w przybliżeniu w równych proporcjach). Natomiast jeżeli pierścień cukrowy w nukleozydach purynowych przyjmuje konformację C3'-endo, to orientacja wokół wiązania glikozydowego jest anti [34].

Rybonukleozydy pirymidynowe występują bardzo rzadko w konformacji syn, która jest związana z konformacją pierścienia cukrowego zarówno C2'-endo i C3'-endo. W tej serii dominuje konformacja anti i związana jest ona z konformacją pierścienia cukrowego C3'-endo, podczas gdy dezoksyrybonukleozydy pirymidynowe preferują konformację pierścienia cukrowego C2'-endo nad C3'-endo [28,35,36,37,38].

Dla pirymidynowych nukleozydów orientacja anti wokół wiązania glikozydowego χ jest dobrze zgrana z konformacją pierścienia cukrowego [39]. Kąt torsyjny χ dla wiązania glikozydowego C1'-N jest skorelowany z C2'-endo i C3'-endo konformacjami pierścienia cukrowego:

The page contains extremely faint, illegible text that appears to be bleed-through from the reverse side of the document. The text is arranged in approximately 12 horizontal lines, but the characters are too light and blurry to be transcribed accurately. The layout suggests a formal document, possibly a report or a letter, with a header and a main body of text.

$$-180^{\circ} < \chi < -138^{\circ} \text{ dla } C3'\text{-endo}$$

$$-144^{\circ} < \chi < -115^{\circ} \text{ dla } C2'\text{-endo}$$

W konformacji pierścienia cukrowego C3'-endo atom wodoru przy atomie węgla C3' jest zorientowany aksjalnie i oddziałuje z C6-H zasady, w konsekwencji czego χ wynosi 180° . W konformacji pierścienia cukrowego C2'-endo atom wodoru H3' jest w pozycji ekwatorialnej i zasada może się obracać do zakresu "-ac" aż do kontaktu O2-keto atomu tlenu z atomem wodoru H1' [40].

Tabela 3 przedstawia orientację atomów w zależności od różnej konformacji pierścienia cukrowego.

TABELA 3

Konformacje pierścienia cukrowego	Atom							
	N	H1'	H2'	O2'	H3'	O3'	H4'	C5'
C2'-endo	e	a	a	e	e	a	b	b
C3'-endo	b	b	e	a	a	e	a	e
O4'-endo	e	a	b	b	b	b	a	e
O4'-egzo	a	e	b	b	b	b	e	a

e, a oznacza orientację quasiekwatorialną lub quasiaksjalną, ponieważ orientacja czysto aksjalna i ekwatorialna przypisana jest tylko dla sześciocząłowego pierścienia cykloheksanu, a tu jest pewnym przybliżeniem.

b oznacza orientację między a i e.

W kontrolach

przy zmianie sposobu
z 02-11-1989 r. w sprawie
z 02-11-1989 r. w sprawie
z 02-11-1989 r. w sprawie
z 02-11-1989 r. w sprawie

Tabela 3

kontrolacji

Kontrolacja	Wykonanie
01-1989	01-1989
02-1989	02-1989
03-1989	03-1989
04-1989	04-1989

W kontrolach
przy zmianie sposobu
z 02-11-1989 r. w sprawie
z 02-11-1989 r. w sprawie
z 02-11-1989 r. w sprawie
z 02-11-1989 r. w sprawie

II.4.a. Inne strukturalne relacje zależności długości wiązania glikozydowego C1'-N od kąta torsyjnego χ

Dla dużej liczby nukleozydów pirymidynowych długość wiązania C1'-N jest maksymalna i wynosi 1,52 Å, jeśli kąt torsyjny χ jest bliski 180°; zmniejsza się prawie liniowo do 1,48 Å, gdy χ zbliża się do -140° [41,42]. Dla nukleozydów purynowych taka zależność nie jest tak oczywista jak w serii pirymidynowej. Długość wiązania glikozydowego jest w tym przypadku bardziej stała i wynosi ok. 1.46 Å [41].

II.4.b. Konformacja "high anti" (-sc)

Dla nukleozydów purynowych konformacja anti rozciąga się w zakresie od 180° do -60°, czyli od anti (ap) do "high anti" (-sc). Dla nukleozydów pirymidynowych wartość χ jest ściśle ograniczona do klasycznego anti. Przyczyną tych różnic jest steryczna przeszkoda przy kątach torsyjnych bliskich -120° między atomami wodoru pirymidyny C6-H lub puryny C8-H i atomami wodoru z pierścienia cukrowego. Jeśli w pirymidynie C6-H lub w purynie C8-H zastąpimy atomem azotu jak w chemicznie syntetyzowanych azanukleozydach, to wtedy steryczne oddziaływanie nie ma miejsca i nukleozydy mogą występować w konformacji "high anti". Ta szczególna konformacja jest stabilizowana przez elektrostatyczne odpychanie między atomem azotu N6 pirymidyny lub atomem azotu N8 puryny a atomem tlenu O5' grupy hydroksylowej [43,44,45].

11.4.2. Instrukcja

11.4.2.1. Instrukcja

1. Wzrost 1,70 m
2. Ciężar ciała 70 kg
3. Ciężar ciała 70 kg
4. Ciężar ciała 70 kg
5. Ciężar ciała 70 kg
6. Ciężar ciała 70 kg
7. Ciężar ciała 70 kg
8. Ciężar ciała 70 kg
9. Ciężar ciała 70 kg
10. Ciężar ciała 70 kg

11.4.2.2. Instrukcja

1. Wzrost 1,70 m
2. Ciężar ciała 70 kg
3. Ciężar ciała 70 kg
4. Ciężar ciała 70 kg
5. Ciężar ciała 70 kg
6. Ciężar ciała 70 kg
7. Ciężar ciała 70 kg
8. Ciężar ciała 70 kg
9. Ciężar ciała 70 kg
10. Ciężar ciała 70 kg
11. Ciężar ciała 70 kg
12. Ciężar ciała 70 kg
13. Ciężar ciała 70 kg
14. Ciężar ciała 70 kg
15. Ciężar ciała 70 kg
16. Ciężar ciała 70 kg
17. Ciężar ciała 70 kg
18. Ciężar ciała 70 kg
19. Ciężar ciała 70 kg
20. Ciężar ciała 70 kg

II.4.c. Charakter rotacji zasady wokół wiązania glikozydowego χ

Swobodny obrót wokół wiązania glikozydowego jest ograniczony. Rozważanie modeli przestrzennych [46,47] oraz obliczenia teoretyczne [48,49,50,51] prowadzone różnymi metodami pokazały, że w cząsteczce istnieją określone oddziaływania utrudniające ten obrót. Określenie cząsteczkowej konformacji szeregu nukleozydów i nukleotydów w stanie krystalicznym metodami rentgenograficznymi pozwoliło dokładnie obliczyć długości wiązań i kąty torsyjne między wiązaniami. Na tej podstawie Haschemeyer i Rich [48] mogli obliczyć odległości między niezwiązanymi atomami cukru i zasady jako funkcje kąta torsyjnego χ_{CN} i pofałdowania pierścienia rybozy. Zakładając znaczne oddziaływanie (odpychanie), gdy odległość między dwoma atomami jest mniejsza niż suma ich promieni van der Waalsa można było określić bariery rotacji i uprzywilejowane zakresy kątów torsyjnych poszczególnych nukleozydów.

Wnioski ogólne są więc następujące:

1. W wyniku silnych oddziaływań atomów O2 i H6 z protonami H2', H3' oraz z tlenem O4' w nukleozydach pirymidynowych obserwujemy uprzywilejowanie konformacji anti niezależnie od pofałdowania pierścienia cukrowego.
2. Oddziaływanie między atomami N3 i H8 puryny z atomami wodoru H2' i H3' pierścienia cukrowego są o wiele słabsze i w związku z tym bariery rotacji są mniejsze niż w nukleozydach pirymidynowych - mniejsze jest zatem uprzywilejowanie konformacji anti.

Dokładniejsze rozważania teoretyczne problemu zahamowania swobodnej rotacji wokół wiązania glikozydowego uwzględniają

1. Wzrost i rozwój

2. Ciężar ciała

3. Ciężar ciała

4. Ciężar ciała

5. Ciężar ciała

6. Ciężar ciała

7. Ciężar ciała

8. Ciężar ciała

9. Ciężar ciała

10. Ciężar ciała

11. Ciężar ciała

12. Ciężar ciała

zależność całkowitej energii potencjalnej cząsteczki nukleozydu od kąta torsyjnego χ_{CN} . Obliczenia takie przeprowadzono w oparciu o dane krystalograficzne różnymi metodami kwantowo-mechanicznymi (zwykle metodą orbitali molekularnych [49,50] w różnych odmianach), przy uwzględnieniu szeregu czynników wpływających na energię potencjalną jak: oddziaływania van der Waalsa, oddziaływania elektrostatyczne (kulombowskie) oraz potencjał skręcenia [47]. Wyniki tych obliczeń potwierdzają koncepcję zahamowanej rotacji zasady oraz związane z tym istnienie dwóch najbardziej energetycznie uprzywilejowanych konformacji syn i anti. Można było obliczyć wysokość bariery energetycznej oddzielającej obie konformacje. W zależności od stosowanej metody, bariera ta dla nukleozydów pirymidynowych wynosi od 7 do 3 kcal/mol na korzyść konformacji anti [48,52,53,54].

II.4.d. Badanie uprzywilejowanej konformacji nukleozydów syn-anti w roztworze

Konformacja, jaką przybiera dany nukleozyd w ciele stałym, jest wynikiem minimalizacji energii wewnątrzcząsteczkowej i energii oddziaływań międzycząsteczkowych. Energia wewnątrzcząsteczkowa jest w przybliżeniu równa w ciele stałym jak i w roztworze. Natomiast oddziaływania międzycząsteczkowe są w obu stanach inne. Wpływają one w sposób istotny na konformację cząsteczki [5]. Ogólnie w roztworze cząsteczka jest konformacyjnie bardziej "swobodna". Istnieje więc możliwość rotacji między zasadą a pierścieniem cukrowym. Cząsteczka nukleozydu w roztworze znajduje się w równowadze rotamerowej syn-anti, która dla nukle-

1914

1915

1916

1917

1918

1919

1920

1921

1922

1923

1924

1925

1926

1927

1928

1929

1930

1931

1932

1933

1934

1935

1936

1937

1938

1939

1940

ozydów pirydynowych jest przesunięta prawie całkowicie w stronę anti, dla nukleozydów purynowych to przesunięcie w stronę anti jest mniejsze. Do jakościowego określenia położenia równowagi konformacyjnej syn-anti w roztworze stosowano szereg metod instrumentalnych takich jak: spektroskopia NMR, IR, CD, czy pomiary momentów dipolowych [56,57].

II.4.e. ^1H NMR w badaniach konformacji syn-anti nukleozydów w roztworze

Uprzywilejowanie konformacji syn lub anti w nukleozydach pirymidynowych określono metodą ^1H NMR, wykorzystując szereg obserwacji porównawczych. Sposób ułożenia zasady względem pierścienia cukrowego wpływa na przesunięcia chemiczne poszczególnych protonów nukleozydu. Znając konformację i odpowiadające jej przesunięcia chemiczne jednego nukleozydu pirymidynowego, możemy z pewnym przybliżeniem wnioskować o konformacji innych nukleozydów (w podobnych warunkach rozpuszczalnika i temperatury - rozpuszczalnik poprzez solwatację określonych ugrupowań w cząsteczce specyficznym wpływa na położenie pierścienia cukrowego względem zasady [58], a temperatura przesuwą równowagę syn-anti).

Prestegard i Chan [58] zbadali wpływ obecności pierścienia rybozy na protony H5 i H6 w urydynie w stosunku do uracylu. Przesunięcie chemiczne H6 w uracylu było o 0,34 ppm mniejsze niż w urydynie. Ten wyraźny efekt odsłaniający pierścienia rybozy wskazuje, że proton H6 musi znajdować się w sferze oddziaływania pierścienia rybozy, czyli nad pierścieniem (im proton H6 jest bardziej oddalony od pierścienia, tym wpływ anizotropii magne-

tycznej oraz wpływ elektryczny tlenu eterowego w pierścieniu na H6 jest mniejszy). Fakt ten sugeruje dla urydyny konformację anti. Potwierdzają to również badania zależności przesunięcia chemicznego sygnału H6 od temperatury [59]. Ze wzrostem temperatury wzrasta prawdopodobieństwo przejścia zasady z położenia anti w położenie syn, w związku z czym sygnał od protonu H6 przesuwa się w kierunku wyższych pól jako wynik likwidacji odsłaniającego działania grupy $H_2C5'-OS'H$.

W latach 1971-1973 do określania konformacji syn-anti zaczęto wykorzystywać wpływ anizotropii magnetycznej grupy karbonylowej $C2=O$ pierścienia pirymidynowego na przesunięcia chemiczne protonów rybozy. Przesunięcia chemiczne tych protonów w urydynie czy w cytydynie, które to nukleozydy, wykazują w roztworze konformację anti - traktuje się jako wartości wzorcowe. Jeżeli jakiś inny nukleozyd pirymidynowy będzie w konformacji syn, to grupa $C2=O$ znajdzie się nad pierścieniem cukru. Wpływ anizotropii magnetycznej tej grupy spowoduje zmiany w przesunięciach chemicznych protonów rybozy uzależnione od kształtu anizotropowego stożka odsłaniania grupy karbonylowej. Oprócz tego na te przesunięcia chemiczne mogą wpływać inne efekty np. elektrostatyczne [61].

Witkowski i współpracownicy [60,61] przebadali w ten sposób kilkanaście nukleozydów pirymidynowych. Przesunięcia chemiczne (w ppm) dla tych nukleozydów zebrano w Tabeli 4.

W latach 1971-1973 do określenia kontroli wyrażonej przez wywołanie choroby grypy (w tym przypadku) użyto przeciwciał przeciwko białkom grypy. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 4. Wyniki te wskazują na to, że przeciwciała przeciwko białkom grypy nie są w stanie wywołać choroby grypy. Wyniki te są zgodne z tym, że przeciwciała przeciwko białkom grypy nie są w stanie wywołać choroby grypy. Wyniki te są zgodne z tym, że przeciwciała przeciwko białkom grypy nie są w stanie wywołać choroby grypy.

W latach 1971-1973 do określenia kontroli wyrażonej przez wywołanie choroby grypy (w tym przypadku) użyto przeciwciał przeciwko białkom grypy. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 4. Wyniki te wskazują na to, że przeciwciała przeciwko białkom grypy nie są w stanie wywołać choroby grypy. Wyniki te są zgodne z tym, że przeciwciała przeciwko białkom grypy nie są w stanie wywołać choroby grypy. Wyniki te są zgodne z tym, że przeciwciała przeciwko białkom grypy nie są w stanie wywołać choroby grypy.

W latach 1971-1973 do określenia kontroli wyrażonej przez wywołanie choroby grypy (w tym przypadku) użyto przeciwciał przeciwko białkom grypy. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 4. Wyniki te wskazują na to, że przeciwciała przeciwko białkom grypy nie są w stanie wywołać choroby grypy. Wyniki te są zgodne z tym, że przeciwciała przeciwko białkom grypy nie są w stanie wywołać choroby grypy.

TABELA 4

Nukleozyd	H6	H5	H1'	H2'	H3'	H4'	H5' H5''
Cytydyna	8,25	6,46	6,33	4,65	4,65	4,65	4,32
5-Me-Cyd	8,18	-	6,40	4,71	4,71	4,71	4,30
6-Me-Cyd	-	6,31	6,15	5,30	4,86	4,48	4,31
6-Oxo-Cyd	-	-	6,61	5,16	4,80	4,42	4,27; 4,13
Urydyna	8,34	6,33	6,36	4,81	4,69	4,62	4,42; 4,22
5-Me-U	8,15	-	6,36	4,69	4,69	4,69	4,34
6-Me-U	-	6,19	6,10	5,27	4,85	4,46	4,30
6-Oxo-U	-	-	6,57	5,10	4,85	4,48	4,20
6-Aza-U	-	8,05	6,56	5,03	4,82	4,56	4,31
5-Br-U	8,80	-	6,30	4,69	4,69	4,69	4,44
4-Thio-U	8,23	7,01	6,33	4,74	4,74	4,74	4,36

Wartości podane w Tabeli 4 mierzone są względem TMS w kapilarze w 10% roztworze D_2O .

Porównanie przesunięć chemicznych protonów rybozy w U, 5-MeU, 6-MeU oraz w odpowiednich pochodnych cytydyny pokazuje, że w 6-metylo pochodnych sygnały od protonów H2' i H3' są przesunięte w kierunku pól niższych, a H1', H4' oraz H5' i H5'' w kierunku wyższych pól o kilka dziesiątych części ppm. Badanie modeli przestrzennych 6-MeU wykazało bliskie oddziaływanie między grupą 6-metylo a $H_2C_5'-O_5'H$, co skutecznie przesuwając równowagę rotamerową w kierunku syn. Ten sam typ zmiany przesunięć chemicznych protonów rybozy obserwowano we wszystkich nukleozydach pirymidynowych, w których grupa $C=O$ znajduje się nad pierścieniem cukru. Z danych o przesunięciach chemicznych protonów rybozy, nie znając precyzyjnie charakteru anizotropii grupy karbonylowej [60,62], możemy jedynie wnioskować, że w

Wzrost	Wiek	Waga	Temperatura	Puls	Ciężar ciała
1,70	18	60	36,8	72	180
1,75	20	65	37,0	74	185
1,80	22	70	37,2	76	190
1,85	24	75	37,4	78	195
1,90	26	80	37,6	80	200
1,95	28	85	37,8	82	205
2,00	30	90	38,0	84	210
2,05	32	95	38,2	86	215
2,10	34	100	38,4	88	220
2,15	36	105	38,6	90	225
2,20	38	110	38,8	92	230
2,25	40	115	39,0	94	235
2,30	42	120	39,2	96	240
2,35	44	125	39,4	98	245
2,40	46	130	39,6	100	250
2,45	48	135	39,8	102	255
2,50	50	140	40,0	104	260

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

Wzrost i Ciężar ciała

przypadku, gdzie nie obserwujemy znacznych zmian w przesunięciach chemicznych w stosunku do nukleozydów porównawczych, mamy do czynienia z konformacją anti. Wnioski te mają charakter wybitnie jakościowy i przybliżony.

Dotychczas brak w literaturze systematycznych badań metodami ^1H NMR uprzywilejowania konformacji syn-anti w nukleozydach purynowych.

II.4.f. ^1H NMR w badaniach konformacji syn-anti nukleotydów w roztworze

Określenie konformacji wokół wiązania glikozydowego nukleotydów jest stosunkowo proste, jeśli mamy 5' mononukleotydy. Jeśli występuje on w konformacji anti, to proton H6 w nukleotydach pirymidynowych lub H8 w nukleotydach purynowych znajduje się w bezpośrednim sąsiedztwie ujemnie naładowanej grupy fosforanowej.

Wpływ pola elektrostatycznego grupy fosforanowej na te protony manifestuje się w zmianie ich przesunięć chemicznych w zależności od wielkości ładunku na fosforanie.

Schweizer i współpracownicy [63] badali wpływ grupy fosforanowej na protony H8 i H6 w 5',3' i 2'-fosforanach nukleozydów purynowych i pirymidynowych. Wpływ ten można wykazać w oparciu o następujące obserwacje.

1. Zmieniając pD (pH+0,4) roztworu nukleotydu można uzyskać różny stopień jonizacji grupy fosforanowej: formę niejonizowaną monoanion i dwuanion. Zmiana pD w zakresie od 5,9 do 7,4 powoduje wzrost formy dwuanionowej z 10% do 90%. Wiąże się z tym zmiana stopnia przesłaniania H8 lub H6. Przy pD=7,4 dla 5'-nukleotydów protony te są o około 0,1 ppm odsłonięte w

przebiegu choroby / nie obserwujemy znaczących zmian w
przebiegu klinicznym w stosunku do innych chorób /
kroczących, nasycających i kontrowersyjnych /
kroczących, nasycających i kontrowersyjnych /
Dotychczas brak w literaturze /
dotyczy /
dotyczy /

11.4.1. Wzrost w badaniach kontrolnych i innych badaniach

Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /

Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /

Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /
Wzrost kontrolny /

- stosunku do $pD=5,9$. Identyczna zmiana stopnia jonizacji w 3'-fosforanach i w 2'-fosforanach nie wpływa odsłaniająco na interesujące nas protony. Brak wpływu odsłaniającego wynika ze struktury cząsteczki; grupy 3'- lub 2'-fosforanowe są tak oddalone od protonów H8 lub H6, że nie wpływają odsłaniająco.
2. Porównując przesunięcia chemiczne protonów zasadowych w nukleotydach z odpowiednimi nukleozydami przy tym samym pD stwierdzono odsłanianie H8 czy H6 o około 0,12 ppm w przypadku 5'-fosforanów, 3'-fosforany nie wykazują żadnego wpływu grupy fosforanowej na protony zasady. W 2'-fosforanach obserwowano przesłanianie protonów H8 w purynie (0,05 do 0,08 ppm) lub H6 w pirymidynie (0,05 do 0,06 ppm).
 3. Istnieją różne dowody na wiązanie wodorowe w nukleozydach i nukleotydach pirymidynowych pomiędzy grupą karbonylową $C2=O$ a $O2'H$, które w dużym stopniu mogłoby stabilizować konformację anti. Usunięcie tego wiązania np. 2'-dezoksynukleotydach spowoduje zmniejszenie udziału rotameru anti w roztworze, a co za tym idzie zmniejszenie wpływu odsłaniającego grupy 5'-fosforanowej na proton H6 przy zmianie pD od 5,9 do 7,4. W serii 2'-dezoksy ten efekt odsłaniający jest o 60-70% mniejszy niż w serii rybo.
 4. Protony H2' i H3' w 2'-dezoksy purynonukleotydach są przesunięte ku niższemu polom o około 0,3 ppm w stosunku do 2'-dezoksy pirymidynonukleotydów. Jest to prawdopodobnie wynikiem odsłaniającego efektu anizotropowego pięciocząłowego pierścienia puryny, gdy ten znajdzie się w płaszczyźnie obu protonów. Ma to miejsce tylko w konformacji anti. Obliczanie gęstości elektronowej pięcio- i sześciocząłowego pierścienia

1. Introduction

2. Literature Review

3. Methodology

4. Results and Discussion

5. Conclusion

6. References

7. Appendix

8. Bibliography

9. Index

10. Glossary

11. Acknowledgements

12. Author's Note

13. Contact Information

14. Declaration of Interest

15. Funding Source

16. Conflict of Interest

17. Ethics Statement

18. Data Availability Statement

19. Supplementary Materials

20. Correspondence

w adeninie i guaninie wykazuje, że jedynie pierścień pięcioczłonowy ma podobny rozkład gęstości elektronów w obu nukleozydach. Ponieważ przesunięcia chemiczne protonów H2' i H3' w 5'-dezoksy GMP i 5'-dezosy AMP są podobne, wnosimy z tego, że pozostają one pod pierścieniem pięcioczłonowym, a więc posiadają konformację anti.

Badanie przeprowadzone przez Smitha i współpracowników [64] nad zależnością przesunięcia chemicznego protonów H6 w 5'-nukleotydach pirymidynowych od temperatury wskazują, że ze wzrostem temperatury zanika wpływ odsłaniający grupy 5'-fosforanowej na H6. Zmiana przesunięcia chemicznego H6 wynosi ok. 0,3 ppm w kierunku wyższych pól przy przejściu od temperatury 15^o do 53^oC. Potwierdza to silne uprzywilejowanie konformacji anti.

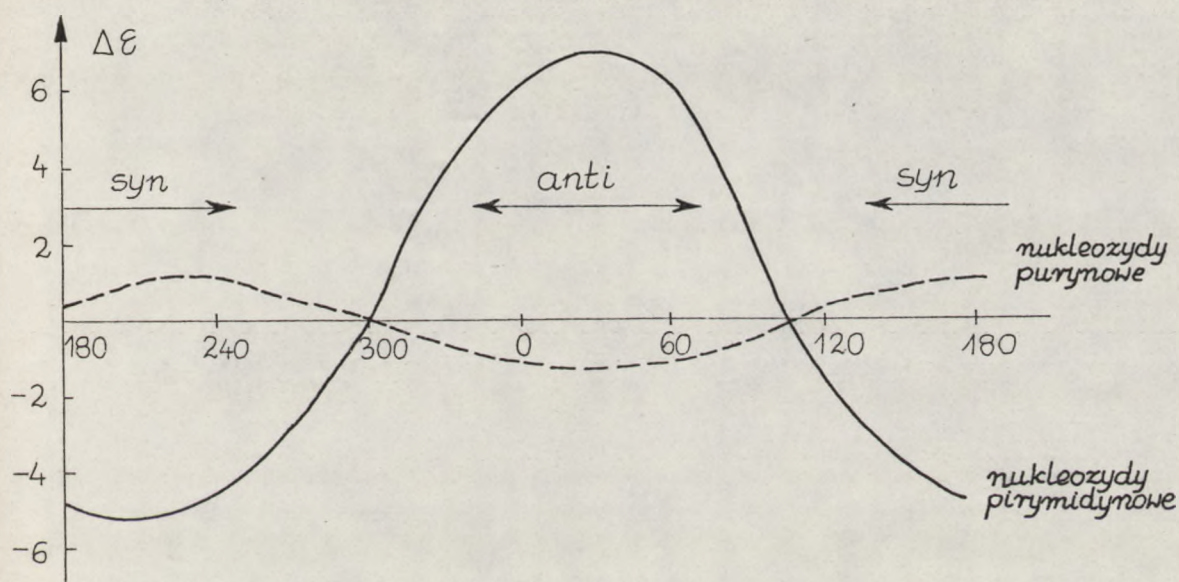
II.4.g. Zastosowanie metody dichroizmu kołowego do badania konformacji wokół wiązania glikozydowego

Badanie efektu Cottona umożliwia wyciągnięcie wniosków odnośnie budowy przestrzennej związku. Wnioski o strukturze cząsteczki uzyskuje się analizując znak i wielkość efektu Cottona dla poszczególnych przejść absorpcyjnych [79,80].

Badania konformacyjne polegają na analizie tych efektów i porównywaniu ich z właściwościami związków homologicznych. Pomiar efekty Cottona oddają cenne usługi w zakresie badań nukleozydów i nukleotydów [81,82,83], pozwalając na uzyskiwanie danych dotyczących konformacji cząsteczek wokół wiązania glikozydowego. Efekt Cottona zależy od konformacji cząsteczki, a także od chromoforu, którym jest zasada azotowa [82-86]. Okazuje się, że można ująć w reguły [82,84,86] zależności znaku efektu

[The page contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side. The text is mostly mirrored and cannot be transcribed.]

Cottona od wartości kąta glikozydowego. Mówią o tym w sposób jakościowy reguły Ulbrichta [82,84], które zostały ustalone na podstawie obserwacji różnych nukleozydów pirymidynowych. Bardziej ilościowo zależności te przedstawia diagram Milesa [81, 86] (rys. 9).



Rys. 9. Zależność efektu Cottona od kąta glikozydowego dla nukleozydów pirymidynowych i purynowych

Znak efektu Cottona dla nukleozydów pirymidynowych jest dodatni, jeżeli nukleozyd występuje w konformacji anti, natomiast jeżeli cząsteczki przyjmują konformację syn, wtedy znak efektu Cottona jest ujemny. Nukleozydy purynowe charakteryzują się odwrotną zależnością: konformacja anti odpowiada ujemnemu efektowi Cottona, przy czym wielkość efektu Cottona jest mniejsza w porównaniu z pochodnymi pirymidynowymi rys. 9.

Cotton of weight 140 g/m² and length 1.5 m. The cotton is
 subjected to a tension of 100 N. The cotton is
 subjected to a tension of 100 N. The cotton is
 subjected to a tension of 100 N. The cotton is

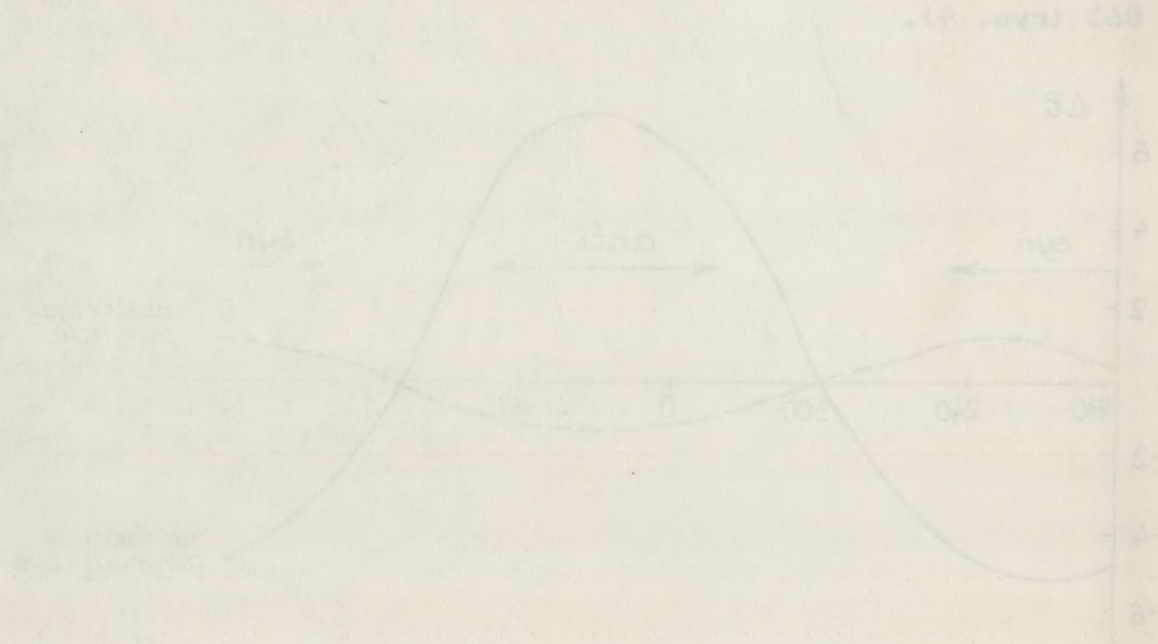


Fig. 7. Relationship between displacement ΔL and time t for a cotton thread under tension. The vertical axis is labeled ΔL and the horizontal axis is labeled t . The wave starts at the origin (0,0) and reaches a peak of approximately 7.5 at $t \approx 120$ and a trough of approximately -7.5 at $t \approx 240$.

II.4.h. Zastosowanie stałych sprzężenia węgla-wodór do badania konformacji wokół wiązania glikozydowego

Badania nukleozydów i nukleotydów traktują cząsteczki jako całość, jak również dotyczą elementów składowych, tj. oddzielnie cukru i zasady. Badania te skupiają się na wykazaniu mierzalności stałych sprzężenia atomu węgla i protonu przez trzy wiązania i zastosowania ich do analizy konformacyjnej cząsteczki.

Dla nukleozydów purynowych przeprowadzono badania stałych sprzężenia ${}^3J_{C4H1}$ i ${}^3J_{C8H1}$, celem określenia konformacji wokół wiązania glikozydowego [87-90].

Kompleksowe badania stałych sprzężenia atomu węgla i protonu w nukleozydach pirymidynowych wykonał D.B. Davies [88, 87]. Badał on stałe sprzężenia J_{CH} przez jedno wiązanie, ${}^2J_{CH}$ przez dwa i ${}^3J_{CH}$ przez trzy wiązania.

Lemieux i inni na podstawie badań 1H NMR cyklicznych nukleozydów uracylowych wzbogaconych węglem ${}^{13}C$ w pozycji C2 badali wicynalne stałe sprzężenia atomu węgla i protonu w zależności od obrotu wokół wiązania glikozydowego. Otrzymana zależność przypomina krzywą Karplusa dla sprzężenia wicynalnych protonów.

Na podstawie pomiarów Lemieux'a, korzystając z proporcjonalności stałej sprzężenia 3J do $\cos^2\chi$, Davies [88] zaproponował dla pełnego zakresu kątów χ zależność przedstawioną na rysunku 10. Korzystając z założenia upraszczającego o pełnej symetrii pierścienia zasady heterocyklicznej przyjął symetryczny przebieg zależności stałej sprzężenia ${}^3J_{C2H1}$, ${}^3J_{C6H1}$, od kąta χ . Przybliżony charakter tego założenia wynika między innymi z różnej długości wiązań C6-N1, jak również z różnicy elektroujemności podstawników atomu tlenu i atomu wodoru związanych z C2 i C6.

11.4.14. Zastosowanie statystyki w badaniach naukowych

Kontrowersje wokół wiarygodności wyników

Badania naukowe w dziedzinie psychologii i nauk społecznych są często oparte na danych ilościowych. W celu oceny wiarygodności wyników, badacze muszą stosować odpowiednie metody statystyczne. Ważnym aspektem jest również zrozumienie ograniczeń tych metod i unikanie błędnych wniosków.

Dla nulinowych porównań dwukierunkowych (np. przed i po interwencji) stosuje się testy t-Studenta dla próbek niezależnych. W przypadku porównań wielokierunkowych (np. trzy grupy) stosuje się testy ANOVA.

Kolejnym krokiem jest analiza wyników. Ważnym jest, aby badacz nie tylko opierał się na wartościach p, ale również rozważał wielkość efektu i siłę statystyczną. Wyniki należy przedstawiać w sposób przejrzysty i zrozumiały.

Przykładem może być badanie wpływu interwencji na zmniejszenie stresu. Jeśli interwencja okazała się skuteczna, należy to opisać w sposób jasny i precyzyjny, uwzględniając również ograniczenia badania.

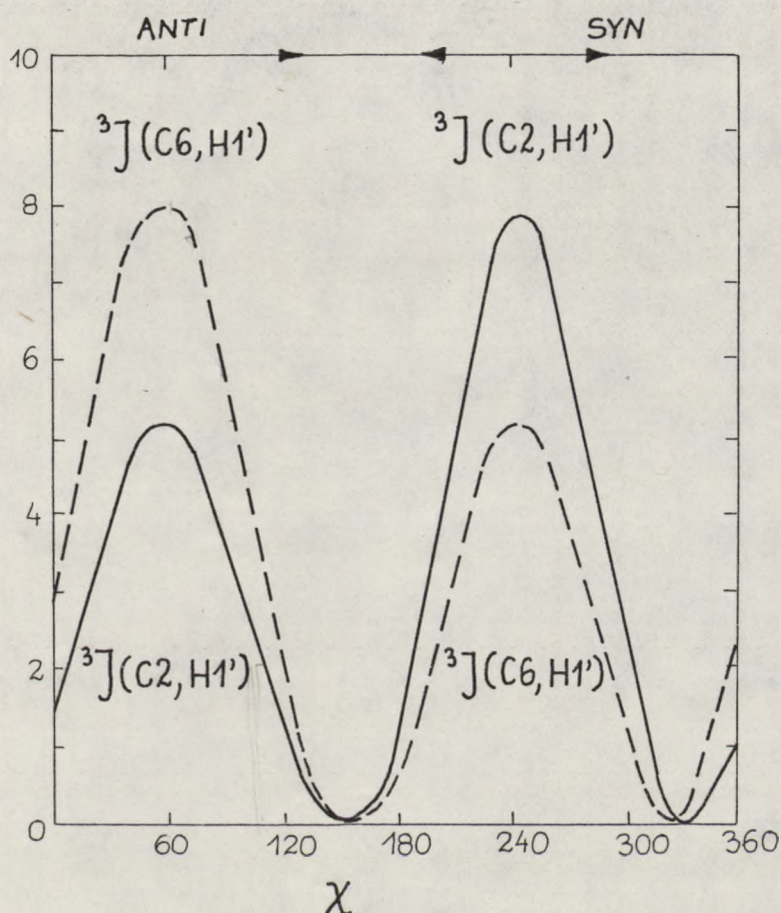
Ważnym jest również, aby badacz był świadomy potencjalnych błędów i ograniczeń swoich badań. Wyniki należy przedstawiać w sposób uczciwy i bezstronny, unikając nadmiernej interpretacji.

Podsumowując, zastosowanie statystyki w badaniach naukowych jest nieodzowne. Ważnym jest, aby badacz był świadomy ograniczeń tych metod i unikanie błędnych wniosków. Wyniki należy przedstawiać w sposób przejrzysty i zrozumiały.

10. Krytyka i zastosowanie w badaniach naukowych. Ważnym jest, aby badacz był świadomy ograniczeń swoich badań i unikanie błędnych wniosków. Wyniki należy przedstawiać w sposób przejrzysty i zrozumiały.

Ważnym jest również, aby badacz był świadomy potencjalnych błędów i ograniczeń swoich badań. Wyniki należy przedstawiać w sposób uczciwy i bezstronny, unikając nadmiernej interpretacji.

Podsumowując, zastosowanie statystyki w badaniach naukowych jest nieodzowne. Ważnym jest, aby badacz był świadomy ograniczeń tych metod i unikanie błędnych wniosków. Wyniki należy przedstawiać w sposób przejrzysty i zrozumiały.



Rys. 10

Na podstawie tak otrzymanej krzywej widać, że pomiar tylko jednej ze stałych sprzężenia $^3J_{C6H1'}$ lub $^3J_{C2H1'}$, nie daje jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, w jakiej konformacji (syn. czy anti) występuje cząsteczka. Natomiast porównanie ich wielkości określa preferencje jednej z możliwych konformacji syn lub anti. Przewaga konformacji syn występuje jeżeli $^3J_{C2H1'} > ^3J_{C6H1'}$, a konformacji anti dla przeciwnej relacji.

W najprostszy sposób [87] wystarczy przeanalizować ΔJ w pierścieniu purynowym dla $C8H1'-C4H1'$, a w pierścieniu pirymidynowym ΔJ dla $C6H'-C2H1'$.

Jeżeli preferowana jest konformacja anti, to $\Delta J > 0$, jeżeli zaś konformacja syn, to $\Delta J < 0$.



The following table shows the results of the experiments conducted on the 10th of May 1900. The first column shows the number of flies, the second column shows the number of flies which died, and the third column shows the percentage of flies which died. The results show that the percentage of flies which died is directly proportional to the number of flies.

Number of Flies	Number of Flies which Died	Percentage of Flies which Died
100	85	85%
50	45	90%

It is seen from the above table that the percentage of flies which died is directly proportional to the number of flies. This is in accordance with the law of mass action, which states that the rate of a chemical reaction is proportional to the product of the concentrations of the reactants.

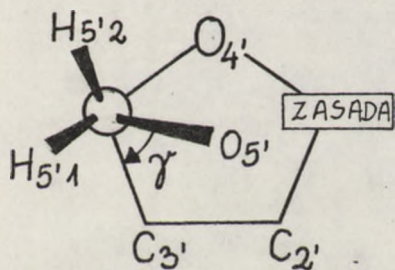
II.5. Konformacja egzocyklicznej grupy hydroksymetylenowej

Interesującym elementem struktury nukleozydów i nukleotydów jest położenie egzocyklicznej grupy $H_2C_5'-O_5'H$. Podczas rotacji wokół wiązania $C_4'-C_5'$ otrzymuje się trzy uprzywilejowane, naprzemianległe izomery konformacyjne (rys. 11), odpowiadające minimum energetycznym [65-70]. Do opisu tych konformacji używa się dwóch kątów torsyjnych [71]:

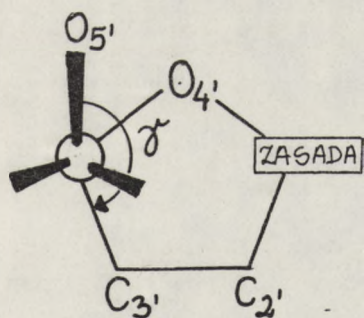
$$\phi_{OO} \text{ (} O_5'-C_5'-C_4'-O_4' \text{)}$$

$$\phi_{OC} \text{ (} O_5'-C_5'-C_4'-C_3' \text{)}$$

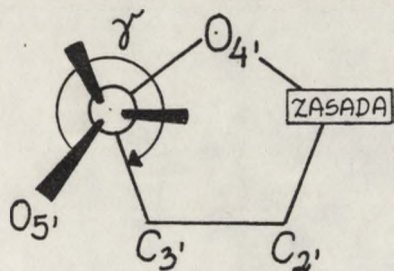
lub używa się terminów (+) lub (-) gauche lub trans.



+ SC
(gauche, gauche)



ap
(gauche, trans)

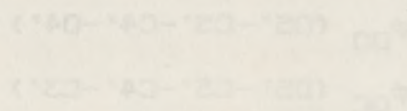


- SC
(trans, gauche)

Rys. 11

11.2. Kationowa struktura związków cyklicznych

Interesujące jest również badanie struktury kationowej z punktu widzenia jej roli w procesie katalizacji. W badaniach nad kationami cyklicznymi (grupy $H_2C=O_2^+$, $H_2C=O_2^+$) odkryto, że woda, przemieszczając się wzdłuż kationowej linii, może przemieszczać kation, zmieniając jego energię. Do tego typu kationów należą kationy wody i kationy amoniaku.



Takie kationy są formowane w (+) i (-) kationach lub anionach.



Według IUPAC-IUB [6] do zdefiniowania orientacji wokół wiązania C4'-C5' ważny jest tylko kąt torsyjny $\phi_{OC} = \gamma$.

W poniższej Tabeli 5 zaprezentowano symbole używane obecnie i dawniej dla określenia trzech uprzywilejowanych konformacji.

TABELA 5

Obecnie stosowany symbol γ	Inne symbole dla określenia orientacji wokół wiązania C4'-C5'			
+sc	gauche-gauche;	(+) gauche;	gg;	(+)g
-sc	trans-gauche;	trans;	tg;	t
ap	gauche-trans;	(-) gauche;	gt;	(-)g

W trzech powyżej przedstawionych naprzemianległych konformacjach występują najmniejsze oddziaływania niewiązaniowe grupy 5'hydroksylowej z pozostałymi atomami pierścienia cukrowego.

W kryształach nukleozydów stwierdzono znaczne uprzywilejowanie dla rotameru +sc, a ilościowy udział poszczególnych struktur rotamerowych przedstawia się następująco:

$$+sc > ap > -sc$$

Uprzywilejowanie konformacji +sc w nukleozydach próbowano tłumaczyć oddziaływaniem atomu tlenu O5' z grupą C8-H w nukleozydach purynowych lub z grupą C6-H w nukleozydach pirymidynowych. Takie tłumaczenie nie jest dobre, gdyż w nukleozydach α , gdzie ze względów strukturalnych to oddziaływanie nie może mieć miejsca przeważa również konformer +sc. Uważa się, że oddziaływania typu dipol-dipol między atomami tlenu O1' i O5' są bardziej korzystne w konformacji +sc niż w pozostałych [72]. Z obliczeń Yathindra i Sundaralinghama [47] przeprowa-

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość	Wielkość
Wielkość	Wielkość
Wielkość	Wielkość
Wielkość	Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

Wielkość

dzonych na 5'-AMP wynika, że istnieje ścisły związek pomiędzy pofałdowaniem pierścienia rybozy, konformacją rotamerową egzocyklicznej grupy $C5'H_2PO_4^-$ a ułożeniem zasady w stosunku do pierścienia cukrowego.

Jeśli uwzględnić zależność energii potencjalnej cząsteczki od kąta χ_{CN} oraz kąta γ (który obrazuje obrót grupy egzocyklicznej wokół wiązania $C4'-C5'$), to okazuje się, że najbardziej faworyzowana jest konformacja gauche-gauche.

Podobne wyniki dla 5'-TMP, 5'-CMP i 5'-UMP sugerują stosunkowo dużą sztywność konformacyjną 5'-nukleotydów w porównaniu z odpowiednimi nukleozydami, gdzie w znacznie większym stopniu dopuszcza się możliwość istnienia innych konformacji.

Badania rentgenostrukturalne wykazały, że konformer +sc, w którym wiązanie $C5'-O5'$ leży powyżej pierścienia, w krystalicznych nukleozydach i nukleotydach, występuje znacznie częściej niż konformery ap czy -sc [73]. Także obliczenia energetyczne i badania modeli przestrzennych wykazują, że konformer +sc powinien być najbardziej uprzywilejowanym spośród wyżej wymienionych.

Do określenia konformacji egzocyklicznej grupy $H_2C5'-O5'H$ w roztworze najbardziej przydatna jest metoda protonowego rezonansu magnetycznego. Wykorzystanie równania Karplusa do analizy stałych sprzężenia wicynalnych atomów wodoru, uzyskanych z widm 1H NMR, pozwala określić względną populację struktur konformacyjnych występujących podczas obrotu dookoła wiązania $C4'-C5'$.

Zakładając szybkie wzajemne przejście między trzema naprzemianległymi konformerami oraz porównując wicynalne stałe

sprzężenia $J_{4'5'B}$ i $J_{4'5'C}$ między protonami $H4'-H5'$ i $H4'-H5''$. Blackburn i współpracownicy [69] określili względną populację każdego konformeru stosując zależności:

$$J_{4'5'B} = P_I J_{IB} + P_{II} J_{IIB} + P_{III} J_{IIIB}$$

$$J_{4'5'C} = P_I J_{IC} + P_{II} J_{IIC} + P_{III} J_{IIIC}$$

$$P_I + P_{II} + P_{III} = 1$$

gdzie P_I , P_{II} i P_{III} są ułamkami molowymi każdego z izomerów konformacyjnych.

J_{IB} , J_{IIB} , J_{IIIB} - stałe sprzężenia między protonami $H4'$ i $H5'B$ przy założeniu, że cząsteczka występuje całkowicie jako klasyczny, naprzemianległy konformer +sc, -sc, ap.

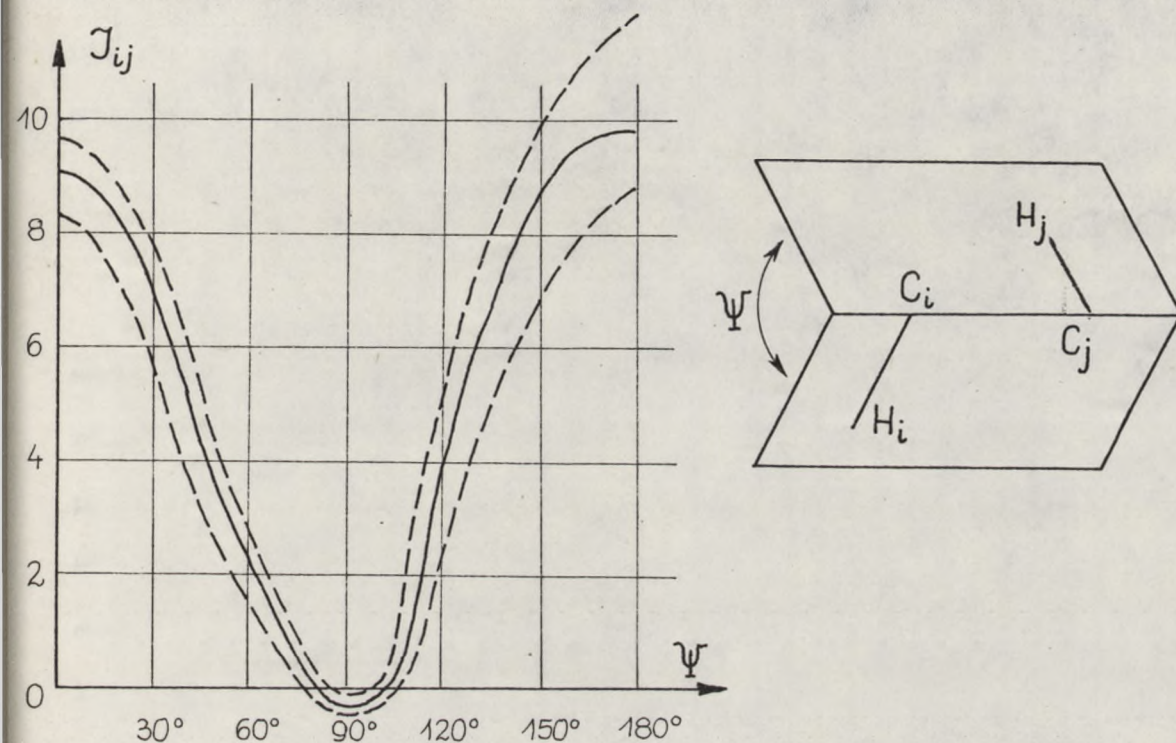
J_{IC} , J_{IIC} , J_{IIIC} - stałe sprzężenia dla protonów $H4'$, $H5'C$.

Lemieux opierając się na danych uzyskanych ze skręcalności optycznej sugerował, że klasyczne konformery nie odpowiadają minimum energetycznym. W rozważaniach należy uwzględnić odpychanie między atomem tlenu grupy hydroksymetylenowej $O5'$ i atomem tlenu pierścienia cukrowego $O4'$.

Ponieważ nie można precyzyjnie określić kąta, przy którym występuje minimum energetyczne, obliczenia udziału poszczególnych konformerów przeprowadza się dla klasycznych, 60° konformerów, jak również dla tych, w których uwzględniono odpychanie między atomami tlenu, wprowadzając 15° poprawki.

Wartości stałych sprzężenia, występujące w równaniach podanych przez Blackburna, obliczono stosując zaproponowaną przez Karplusa zależność między stałą sprzężenia wicynalnych atomów wodoru a kątem dwuściennym ϕ pomiędzy płaszczyznami, w których one leżą [74]. Zależność Karplusa przedstawiono na rysunku 12.

Wszystkie dane zostały zebrane z uwagą i starannością. Wyniki badań przedstawia poniższe zestawienie. Wskazano na istotne różnice między grupami badawanymi. Wyniki te są zgodne z teorią, którą badamy. Wskazano również na pewne trudności w interpretacji danych. Wyniki te są zgodne z teorią, którą badamy. Wskazano również na pewne trudności w interpretacji danych.



Rys. 12

$$J_H = J_0 \cos^2 \phi + c$$

$$c = 0,28 \text{ Hz}$$

Stałej J_0 przypisuje się wartości w zakresie od 8-16 Hz [75].

Abraham [76] proponował, aby stałej J_0 przypisać wartości:

$$J_0 = 9,27 \text{ Hz dla } 0^\circ < \phi < 90^\circ$$

$$J_0 = 10,36 \text{ Hz dla } 90^\circ < \phi < 180^\circ$$

W widmach ^1H NMR nukleozydów obserwujemy sygnały pochodzące ze sprzężenia atomów wodoru $\text{H}4'$ z $\text{H}5'\text{B}$ i $\text{H}4'$ z $\text{H}5'\text{C}$. Jednak na skutek szybkiej rotacji wokół wiązania $\text{C}4'-\text{C}5'$ protony $\text{H}5'\text{B}$ i $\text{H}5'\text{C}$ są nierozróżnialne i w konsekwencji tego nie wiadomo, którą z wartości $J_{4'5'\text{B}}$ i $J_{4'5'\text{C}}$ przypisać



Figure 2. Plot of $\log_{10} \frac{1}{1-x}$ versus $\log_{10} x$ for the reaction $\text{EVA} + \text{MMA} \rightarrow \text{EVA-MMA}$.

The reaction was carried out in benzene at 60°C. The initial concentration of EVA was 0.1 mole/l. and that of MMA was 0.01 mole/l. The reaction was stopped at various times and the composition of the mixture was determined by gas-liquid chromatography. The data are shown in Figure 2. The straight line indicates that the reaction follows a second-order law.

sprzężeniu protonu $H4'$ z $H5'B$, a którą $H4'$ z $H5'C$. Wobec tego obliczenia populacji konformerów przeprowadza się przypisując stałe sprzężenia na dwa sposoby:

$$1) J_{4'5'B} = H4' - H5'B$$

$$2) J_{4'5'B} = H4' - H5'C$$

$$J_{4'5'C} = H4' - H5'C$$

$$J_{4'5'C} = H4' - H5'B$$

Niezależnie od sposobu przypisania stałych sprzężenia, wyboru stałej J_O czy też uwzględnienia oddziaływań między atomami tlenu, w przewodzie występuje konformer +sc. Jego przewaga jest niezależna od oznaczenia atomów wodoru $H5'B$ i $H5'C$, oznaczenie to ma wpływ bardzo wyraźny na udział konformerów -sc, ap. A zatem ocena indywidualnych udziałów izomerów konformacyjnych -sc czy ap wymaga absolutnego oznaczenia protonów $H5'B$ i $H5'C$. Remin i Shugar [77] wykonali to oznaczenie wprowadzając w pozycję 3' grupę fosforanową i porównując wartości przesunięć chemicznych w nukleozydach i nukleotydach. Obecność grupy fosforanowej w cząsteczce nukleotydu ma znaczny wpływ na przesunięcia protonów $H5'B$ i $H5'C$. Porównanie danych dla urydyny i 3' monofosforanu urydyny dowodzi, że proton $H5'C$ jest bardziej przesłaniany w nukleozydach niż w nukleotydach, natomiast protony $H5'B$ mają bardziej zbliżone przesunięcia chemiczne. Stwierdzono, że we wszystkich tych związkach dominuje konformer +sc, a więc proton $H5'C$ w przeciwieństwie do $H5'B$ dłuższy okres czasu znajduje się w sąsiedztwie grupy fosforanowej i ze względu na jej odsłaniający efekt leży w niższym polu:

Urydyna	$H5'B = 3,907$ ppm	$H5'C = 3,803$ ppm
3' UMP	$H5'B = 3,898$ ppm	$H5'C = 3,852$ ppm

Znacznie prostszą metodą prowadzącą do obliczenia populacji konformerów jest analiza sumy stałych sprzężenia $J_{4'5'B}$ + $J_{4'5'C}$ [68,66], którą odczytujemy z widma. W tym przypadku nie ma konieczności rozróżnienia protonów H5'B i H5'C. Suma ta pozwala na obliczenie względnego udziału konformera +sc i łącznego udziału konformerów ap i -sc. Jakikolwiek wzrost populacji konformera +sc powinien więc prowadzić do zmniejszenia zmierzonej eksperymentalnie sumy $J_{4'5'B} + J_{4'5'C}$, podczas gdy wzrost udziału konformera ap lub -sc. Kosztem konformera +sc powinien wpływać na wzrost wartości tej sumy.

Względny udział konformera +sc - P_{sc} oblicza się z zależności [70]:

$$P_{sc} = (12 - \Sigma) / 8$$

gdzie $\Sigma = J_{4'5'B} + J_{4'5'C}$

II.5.a. Wpływ modyfikacji zasady na konformację egzocyklicznej grupy $H_2C5'-O5'H$

Hruska i współpracownicy [70,67] przeprowadzili metodą 1H NMR porównawcze badania urydyny, 5' monofosforanu urydyny oraz 6-aza urydyny i 5' monofosforanu 6-aza urydyny. Miały one dać odpowiedź, jaki wpływ na konformację egzocyklicznej grupy hydroksymetylenowej ma zastąpienie atomu węgla w pozycji 6-uracylu atomem azotu. Udział konformerów obliczono na podstawie sumy $J_{4'5'B} + J_{4'5'C}$.

TABELA 6

Suma	U	aza U	5'UMP	5'aza UMP
$J_{4'5'B} + J_{4'5'C}$	7,4	9,8	5,5	10,7
$J_{P-5'B} + J_{P-5'C}$	-	-	8,3	11,7

Abstract

1. Introduction

2. Methods

3. Results

4. Discussion

5. Conclusion

6. References

7. Acknowledgments

8. Appendix

9. Figures

10. Tables

11. Glossary

12. Index

13. Bibliography

14. Appendix A

15. Appendix B

16. Appendix C

17. Appendix D

18. Appendix E

19. Appendix F

20. Appendix G

21. Appendix H

22. Appendix I

23. Appendix J

24. Appendix K

25. Appendix L

26. Appendix M

27. Appendix N

28. Appendix O

29. Appendix P

30. Appendix Q

Porównanie wartości tych sum dla urydyny i 6-aza urydyny wskazuje, że obecność atomu azotu w pozycji 6-uracylu ma wyraźnie destabilizujący wpływ na konformację $+sc$. Zamiana atomu węgla na atom azotu w zasadzie uracylowej 5' monofosforanu urydyny ma jeszcze większy wpływ na zmniejszenie udziału konformera $+sc$ w 5' monofosforanie azaurydyny. Procentowy udział konformera $+sc$ przedstawia się następująco:

U=60% 6-aza-U=40% 5'UMP=80% 5'azaUMP=15%

Zmniejszenie udziału konformera $+sc$ w 5'aza UMP można wyjaśnić elektrostatycznym oddziaływaniem między atomem azotu w pozycji 6 i ujemnym ładunkiem grupy fosforanowej. Potwierdziły to obliczenia teoretycznej gęstości ładunku, które wykazały, że pozycja 6-urydyny jest centrum dodatnim, natomiast w 6-aza-urydynie ujemnym, co w połączeniu z ujemnym ładunkiem grupy fosforanowej powoduje destabilizację konformera $+sc$. W przypadku konformera ap i $-sc$ oddziaływanie takie nie występuje i te właśnie konformery są uprzywilejowane dla 6-aza UMP. Również oddziaływaniem elektrostatycznym można interpretować wzrost populacji konformera $+sc$ w 5'UMP w stosunku do urydyny. W nukleotydzie występuje przyciąganie między centrum dodatnim zasady, tj. atomem węgla C6 a grupą fosforanową, powodując wzrost udziału konformera $+sc$. Natomiast mniejszy udział struktury konformacyjnej $+sc$ w 6-aza urydynie niż w urydynie wskazuje na istniejące odpychanie między atomem azotu w pozycji 6 a grupą 5'hydroksymetylenową.

Wskazano na wyjątkowość tego rodzaju zjawiska, które w sposób istotny wpływa na wytrzymałość materiału. Wskazano również na wyjątkowość tego rodzaju zjawiska, które w sposób istotny wpływa na wytrzymałość materiału. Wskazano również na wyjątkowość tego rodzaju zjawiska, które w sposób istotny wpływa na wytrzymałość materiału.

Wskazano na wyjątkowość tego rodzaju zjawiska, które w sposób istotny wpływa na wytrzymałość materiału. Wskazano również na wyjątkowość tego rodzaju zjawiska, które w sposób istotny wpływa na wytrzymałość materiału. Wskazano również na wyjątkowość tego rodzaju zjawiska, które w sposób istotny wpływa na wytrzymałość materiału.

II.5.b. Zależność między konformacją pierścienia cukrowego a orientacją egzocyklicznej grupy $H_2C_5'-O_5'H$

Stwierdzono, że większemu udziałowi konformeru +sc odpowiada wzrost udziału konformacji C3'endo, natomiast konformacja C2'endo występuje w przewadze wtedy, gdy zwiększa się udział konformerów ap lub -sc [78].

11.2.1.1

11.2.1.1

11.2.1.1

11.2.1.1

11.2.1.1

III.1. Wykaz stosowanych skrótów

Cyd	- cytydyna
Ado	- adenozyzna
ϵ Cyd	- etenocytydyna
ϵ Ado	- etenoadozyzna
etenozwiązki	- ogólna nazwa dla układów zawierających dobudowany tzw. mostek etenowy do fragmentu zasady heterocyklicznej cząsteczki macierzystej. Mostek etenowy tworzy łącznie z dwoma atomami azotu (endo- i egzocyklicznymi) układ imidazolu sprzężony z pierścieniami pirymidynowymi lub purynowymi
$\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$	- chlorowodorek cytydyny
$\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$	- azotan cytydyny
$\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$	- fosforan cytydyny
$\text{Cyd}[\text{O}, \text{N} \text{---}^2\text{H}]$	- cytydyna, w której wymieniono atomy wodoru połączone z atomami azotu i atomami tlenu na deuter
$\text{Cyd} \cdot ^2\text{HCl}$	- deuterowany chlorowodorek cytydyny; cytydyna jest również O,N-deuterowana
$^2\text{H}^5\text{Cyd}[\text{O}, \text{N} \text{---}^2\text{H}]$	- cytydyna, w której wymieniono atomy wodoru połączone z atomami azotu i tlenu na deuter oraz dodatkowo wymieniono na deuter atom wodoru połączony z atomem węgla C5
$^2\text{H}^5\text{Cyd} \cdot ^2\text{HCl}$	- deuterowany chlorowodorek cytydyny, w którym cytydyna jest O,N deuterowana oraz atom wodoru przy węglu C5 jest również wymieniony na deuter
$\text{Cyd} \cdot ^2\text{HNO}_3$	- deuterowany azotan cytydyny, gdzie cytydyna jest O,N deuterowana

- cytryna	C ₆ H ₈ O ₇
- cytrynian	C ₆ H ₇ O ₇ ⁻
- cytrynian	C ₆ H ₆ O ₇ ²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₄ O ₇ ⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₃ O ₇ ⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₂ O ₇ ⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₁ O ₇ ⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₀ O ₇ ⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁ O ₇ ⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂ O ₇ ¹⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃ O ₇ ¹¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄ O ₇ ¹²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅ O ₇ ¹³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆ O ₇ ¹⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇ O ₇ ¹⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈ O ₇ ¹⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₉ O ₇ ¹⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₀ O ₇ ¹⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₁ O ₇ ¹⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₂ O ₇ ²⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₃ O ₇ ²¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₄ O ₇ ²²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₅ O ₇ ²³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₆ O ₇ ²⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₇ O ₇ ²⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₈ O ₇ ²⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₁₉ O ₇ ²⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₀ O ₇ ²⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₁ O ₇ ²⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₂ O ₇ ³⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₃ O ₇ ³¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₄ O ₇ ³²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₅ O ₇ ³³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₆ O ₇ ³⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₇ O ₇ ³⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₈ O ₇ ³⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₂₉ O ₇ ³⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₀ O ₇ ³⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₁ O ₇ ³⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₂ O ₇ ⁴⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₃ O ₇ ⁴¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₄ O ₇ ⁴²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₅ O ₇ ⁴³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₆ O ₇ ⁴⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₇ O ₇ ⁴⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₈ O ₇ ⁴⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₃₉ O ₇ ⁴⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₀ O ₇ ⁴⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₁ O ₇ ⁴⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₂ O ₇ ⁵⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₃ O ₇ ⁵¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₄ O ₇ ⁵²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₅ O ₇ ⁵³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₆ O ₇ ⁵⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₇ O ₇ ⁵⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₈ O ₇ ⁵⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₄₉ O ₇ ⁵⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₀ O ₇ ⁵⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₁ O ₇ ⁵⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₂ O ₇ ⁶⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₃ O ₇ ⁶¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₄ O ₇ ⁶²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₅ O ₇ ⁶³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₆ O ₇ ⁶⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₇ O ₇ ⁶⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₈ O ₇ ⁶⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₅₉ O ₇ ⁶⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₀ O ₇ ⁶⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₁ O ₇ ⁶⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₂ O ₇ ⁷⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₃ O ₇ ⁷¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₄ O ₇ ⁷²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₅ O ₇ ⁷³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₆ O ₇ ⁷⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₇ O ₇ ⁷⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₈ O ₇ ⁷⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₆₉ O ₇ ⁷⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₀ O ₇ ⁷⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₁ O ₇ ⁷⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₂ O ₇ ⁸⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₃ O ₇ ⁸¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₄ O ₇ ⁸²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₅ O ₇ ⁸³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₆ O ₇ ⁸⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₇ O ₇ ⁸⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₈ O ₇ ⁸⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₇₉ O ₇ ⁸⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₀ O ₇ ⁸⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₁ O ₇ ⁸⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₂ O ₇ ⁹⁰⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₃ O ₇ ⁹¹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₄ O ₇ ⁹²⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₅ O ₇ ⁹³⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₆ O ₇ ⁹⁴⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₇ O ₇ ⁹⁵⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₈ O ₇ ⁹⁶⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₈₉ O ₇ ⁹⁷⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₉₀ O ₇ ⁹⁸⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₉₁ O ₇ ⁹⁹⁻
- cytrynian	C ₆ H ₋₉₂ O ₇ ¹⁰⁰⁻

- $^2\text{H}^5\text{Cyd} \cdot ^2\text{HNO}_3$ - deuterowany azotan cytydyny; cytydyna jest O,N deuterowana oraz atom wodoru przy atomie węgla C5 jest wymieniony na deuter
- $\text{Cyd} \cdot ^2\text{H}_3\text{PO}_4$ - deuterowany fosforan cytydyny; cytydyna jest O,N deuterowana
- $^2\text{H}^5\text{Cyd} \cdot ^2\text{H}_3\text{PO}_4$ - deuterowany fosforan cytydyny, gdzie cytydyna jest O,N deuterowana i dodatkowo deuter jest w pozycji 5; C5-D
- $\epsilon\text{Cyd} \cdot \text{HCl}$ - chlorowodorek etenocytydyny
- $\epsilon\text{Cyd} \cdot ^2\text{HCl}$ - deuterowany chlorowodorek etenocytydyny; ϵCyd jest O,N deuterowana
- $^2\text{H}^5\epsilon\text{Cyd} \cdot ^2\text{HCl}$ - chlorowodorek etenocytydyny deuterowany przy atomach azotu i tlenu oraz w pozycji C5
- $^2\text{H}^8\epsilon\text{Cyd} \cdot ^2\text{HCl}$ - deuterowany chlorowodorek etenocytydyny, gdzie etenocytydyna jest O,N deuterowana oraz dodatkowo wprowadzono deuter na miejsce atomu wodoru w mostku etenowym przy atomie węgla C8
- $\epsilon\text{Cyd} \cdot \text{HNO}_3$ - azotan etenocytydyny
- $\epsilon\text{Cyd} \cdot ^2\text{HNO}_3$ - deuterowany azotan etenocytydyny, w którym cytydyna jest O,N deuterowana
- $^2\text{H}^5\epsilon\text{Cyd} \cdot ^2\text{HNO}_3$ - deuterowany azotan etenocytydyny, gdzie ϵCyd jest O,N deuterowana oraz dodatkowo wprowadzono deuter przy atomie węgla C5
- $\epsilon\text{Cyd} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ - fosforan etenocytydyny
- $\epsilon\text{Cyd} \cdot ^2\text{H}_3\text{PO}_4$ - deuterowany fosforan etenocytydyny, w którym etenocytydyna jest O,N deuterowana

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Vertical handwritten text on the left margin.

Vertical handwritten text on the left margin.

Vertical handwritten text on the left margin.

Vertical handwritten text on the left margin.

Vertical handwritten text on the left margin.

- ${}^2\text{H}^5\text{Cyd} \cdot {}^2\text{H}_3\text{PO}_4$ - deuterowany fosforan etenocytydyny, gdzie etenocytydyna jest O,N deuterowana oraz dodatkowo atom deuteru jest przy atomie węgla C5
- $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$ - chlorek 3-metylocytydyny (atom wodoru przy atomie azotu N3 został zastąpiony grupą metylową)
- $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ - azotan 3-metylocytydyny
- $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{SO}_4^-$ - metylosiarczan 3-metylocytydyny
- $3\text{-MeCyd}^+ [0, \text{N-}^2\text{H}] \cdot \text{Cl}^-$ - deuterowany chlorek 3-metylocytydyny, gdzie cytydyna jest O,N deuterowana
- $3\text{-MeCyd}^+ [0, \text{N-}^2\text{H}] \cdot \text{NO}_3^-$ - deuterowany azotan 3-metylocytydyny, cytydyna jest O,N deuterowana
- $3\text{-MeCyd}^+ [0, \text{N-}^2\text{H}] \cdot \text{CH}_3\text{SO}_4^-$ - deuterowany metylosiarczan 3-metylocytydyny, cytydyna jest O,N deuterowana
- $3\text{-Me}^2\text{H}^5\text{Cyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$ - deuterowany chlorek 3-metylocytydyny, gdzie cytydyna jest O,N deuterowana oraz również jest deuterowana przy węglu C5
- $3\text{-Me}^2\text{H}^5\text{Cyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ - deuterowany azotan 3-metylocytydyny cytydyna deuterowana jest przy atomie węgla C5 oraz O,N deuterowana
- $3\text{-Me}^2\text{H}^5\text{Cyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{SO}_4^-$ - deuterowany metylosiarczan 3-metylocytydyny, gdzie cytydyna jest O,N deuterowana oraz dodatkowo deuter jest przy atomie węgla C5
- $\text{Ado} \cdot \text{HCl}$ - chlorowodorek adenozyzny
- $\text{Ado} \cdot {}^2\text{HCl}$ - deuterowany chlorowodorek adenozyzny gdzie adenozyzna jest O,N deuterowana
- $\text{Ado} \cdot \text{HNO}_3$ - azotan adenozyzny

- deuterowany fosforan etanocytydyny	${}^2\text{H}_2\text{Cyd} \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$
- gale etanocytydyny test 0,1N deute-	
- rowana oraz dobowosc aton deute-	
- test przy stozie wegla C2	
- chlorok 3-etylcytydyny (stom	${}^2\text{H}_2\text{Cyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$
- wozoru przy stozie wegla H2 rozal	
- zastapiony (przy etylow)	
- azotan 3-etylcytydyny	${}^2\text{H}_2\text{Cyd}^+ \cdot \text{NO}_2^-$
- etylazotan 3-etylcytydyny	${}^2\text{H}_2\text{Cyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2^-$
- deuterowany chlorok 3-etyl-	${}^2\text{H}_2\text{Cyd}^+ \text{EtO} \cdot \text{H} \cdot \text{Cl}^-$
- cytydyny, gale cytydyny test 0,1N	
- deuterowana	
- deuterowany azotan 3-etylcytydyny	${}^2\text{H}_2\text{Cyd}^+ \text{EtO} \cdot \text{H} \cdot \text{NO}_2^-$
- cytydyna test 0,1N deuterowana	
- deuterowany metylazotan 3-etyl-	${}^2\text{H}_2\text{Cyd}^+ \text{EtO} \cdot \text{H} \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2^-$
- cytydyny, cytydyna test 0,1N deute-	
- rowana	
- deuterowany chlorok 3-etyl-	${}^2\text{H}_2\text{H}^2\text{Cyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$
- cytydyny, gale cytydyna test 0,1N	
- deuterowana oraz rowal test deute-	
- rowana przy wegla C2	
- deuterowany azotan 3-etylcytydyny	${}^2\text{H}_2\text{H}^2\text{Cyd}^+ \cdot \text{NO}_2^-$
- cytydyna deuterowana test przy stozie	
- wegla C2 oraz 0,1N deuterowana	
- deuterowany metylazotan 3-etyl-	${}^2\text{H}_2\text{H}^2\text{Cyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2^-$
- cytydyny, gale cytydyna test 0,1N	
- deuterowana oraz dobowosc deute-	
- rowana przy stozie wegla C2	
- chlorowodorok adenozyny	Ado \cdot HCl
- deuterowany chlorowodorok adenozyny	Ado \cdot ${}^2\text{HCl}$
- gale adenozyna test 0,1N deuterowa-	
- nana adenozyny	Ado \cdot HNO $_2$

$\text{Ado} \cdot {}^2\text{HNO}_3$	- deuterowany azotan adenozyiny; gdzie adenozyina jest D,N deuterowana
$\text{Ado} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$	- fosforan adenozyiny
$\text{Ado} \cdot {}^2\text{H}_3\text{PO}_4$	- deuterowany fosforan adenozyiny; adenozyina jest D,N deuterowana
$\epsilon\text{Ado} \cdot \text{HCl}$	- chlorowodorek etenoadenozyiny
$\epsilon\text{Ado} \cdot {}^2\text{HCl}$	- deuterowany chlorowodorek eteno- adenozyiny, gdzie etenoadenozyina jest D,N deuterowana
${}^2\text{H}^8\text{Ado} \cdot {}^2\text{HCl}$	- deuterowany chlorowodorek adenozyiny gdzie adenozyina jest D,N deuterowana oraz deuter zastąpił atom wodoru przy atomie węgla C8
P	- fazowy kąt pseudorotacji
ν_m	- amplituda maksymalnego pofałdowania
γ	- kąt torsyjny wzdłuż wiązania C4'-C5'
χ	- kąt torsyjny wiązania glikozydowego
Pu	- puryna
Py	- pirymidyna
Cyt	- cytozyna
ϵCyt	- etenocytozyna
Do	- donor
Ac	- akceptor
X-ray	- analiza rentgenograficzna monokrysz- tałów
DSC	- różnicowa kalorymetria skaningowa
TGA	- termograwimetria
A.E.	- analiza elementarna

Abc-7ED₂

Abc-H₂O₄

Abc-H₂O₂

Abc-HCl

Abc-HCl

H₂O₂-HCl

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

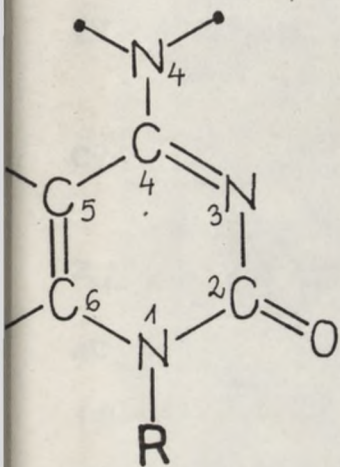
12

13

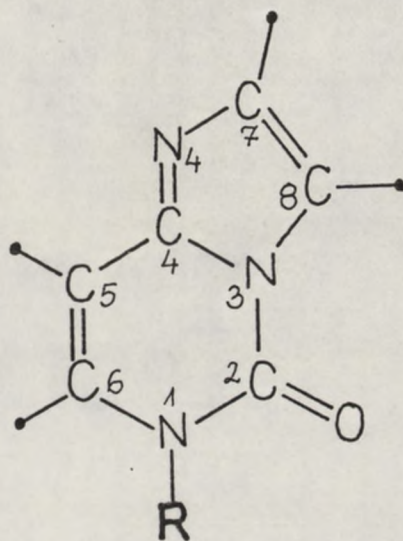
14

15

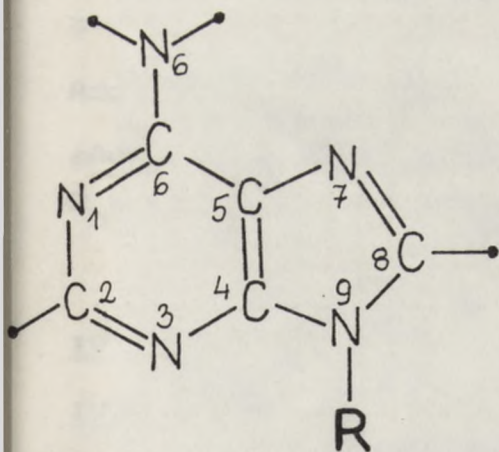
III.2. Numeracja atomów w pierścieniach heterocyklicznych



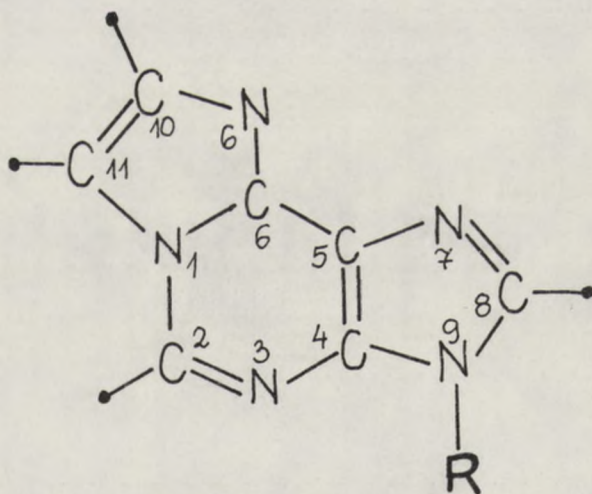
Cyd



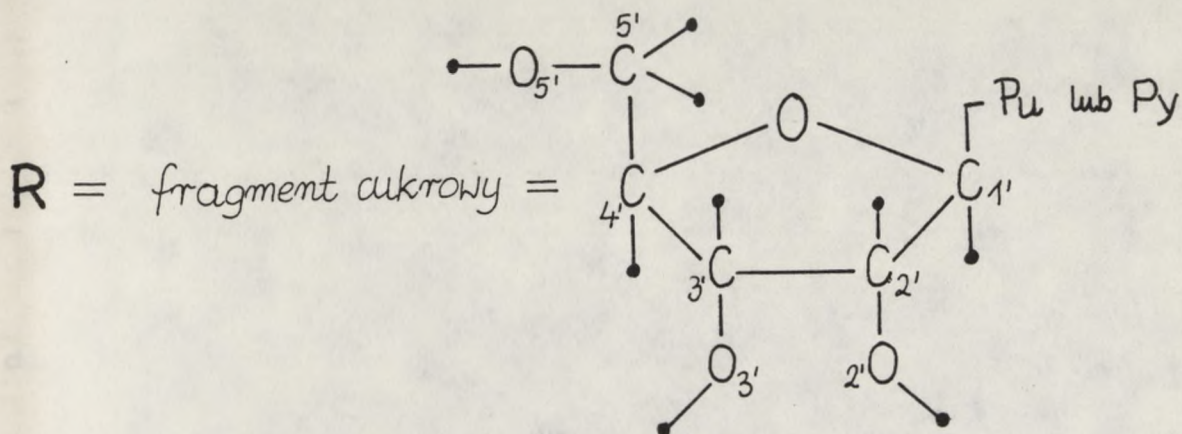
ϵ Cyd

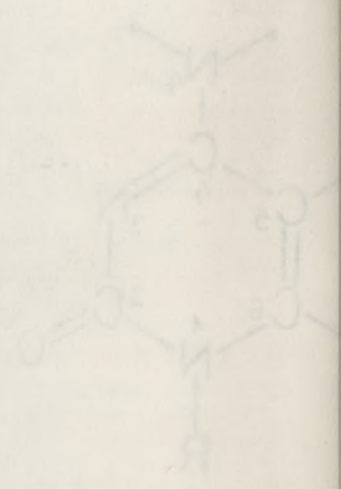


Ado

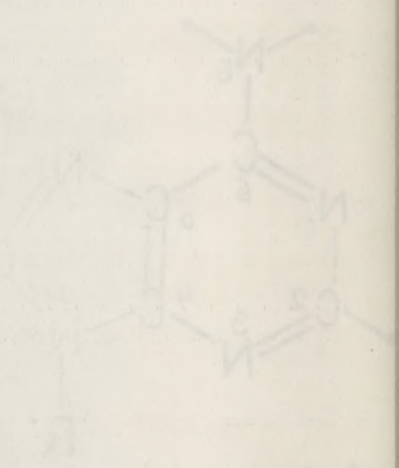


ϵ Ado





b)

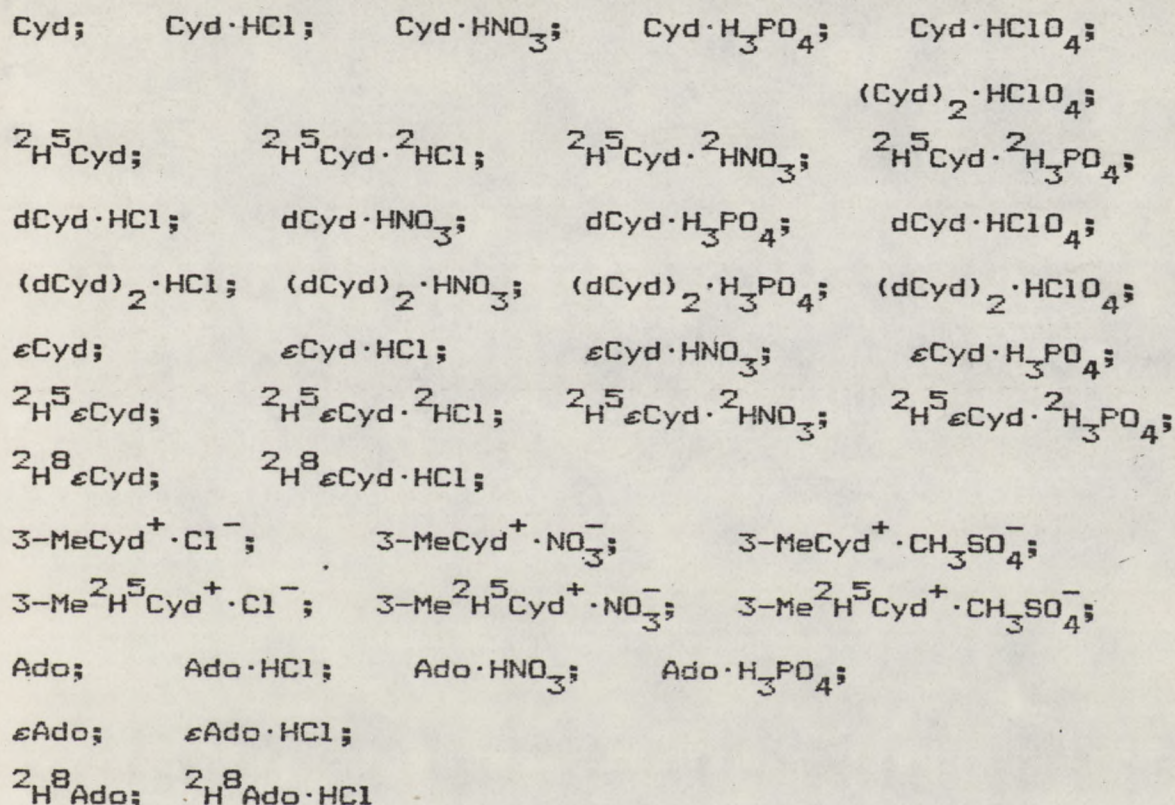


Abs

R =

IV. BADANIA WŁASNE: WYNIKI I ICH DYSKUSJA

IV.1. Wykaz obiektów badawczych



IV.2. Stosowane metody badawcze

IV.2.a. Analiza rentgenograficzna (X-ray)

W pracy mojej opieram się na danych, jakich dostarcza analiza X-ray:

- o długościach wiązań i wartościach kątów w cząsteczce
- o konformacji cząsteczki (cztery parametry Altony P, ν_m , χ , γ),
- o systemie wiązań wodorowych w cząsteczce.

W celu porównania siły każdego wiązania wodorowego wprowadzono parametr ΔHB [116], który wyraża stopień skrócenia od-

IV.1. Wykaz obiektów badawczych

2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄
2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄	2 ^B H ² C ₂ D ₄

IV.2. Sposoby metody badania

IV.2.1. Analiza rentgenograficzna (X-ray)

W pracy wykorzystano się na danych, których dostarcza analitycy.

- o sposobach w których i na jakich warunkach w czasie
- o kontroli jakości (zastosowanie metody Wilsona, P. W. 2)
- o systemie w jaki sposób w czasie.
- W celu porównania z innymi metodami badania wykorzystano
- dane porównawcze z innymi metodami badania.

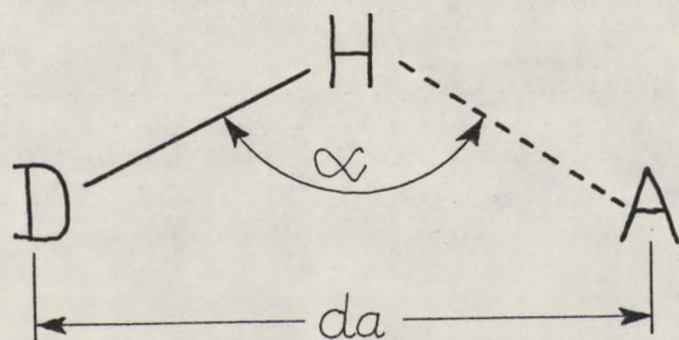
ległości między atomami protonodonor (D) i protonoakceptora (A) uwikłanymi w wiązanie wodorowe w stosunku do sumy promieni van der Waalsa A i D

$$\Delta_{HB} = (r_D + r_A) - d_a$$

r_D, r_A - promienie van der Waalsa atomów A i D

$$r_O = 1,45 \text{ \AA}; \quad r_N = 1,55 \text{ \AA}; \quad r_{Cl} = 1,86 \text{ \AA} \quad [105]$$

d_a - odległość między atomami A i D wynikająca z danych rentgenograficznych



$$\Delta_{HB} = (r_D + r_A) - d_a \cdot 10^3 \quad \alpha > 160^\circ$$

Drugim parametrem charakteryzującym wiązanie wodorowe jest parametr $-\Delta H^\circ$ [116], czyli entalpia zmian w systemie wiązań wodorowych w porównaniu z entalpią tych samych układów nie będących uwikłanych w wiązanie wodorowe; $-\Delta H^\circ$ wyrażamy w kcal/mol.

Stosowaną przeze mnie tymczasową korelację między parametrami Δ_{HB} i $-\Delta H^\circ$ przedstawiono w Tabeli 7 [100].

Wzrostki nie są elementem geometrycznym, ale w rzeczywistości w odniesieniu do siebie i do siebie są elementami geometrycznymi.

$$\Delta H = r_B + r_A - d_A$$

r_B, r_A - promienie warstwy warstwy

$$r_B = 1,32 \text{ m}; r_A = 1,32 \text{ m}; r_C = 1,32 \text{ m}$$

d_A - odległość między osiami A i B w odniesieniu do siebie i do siebie



$$\Delta H = r_B + r_A - d_A$$

Wzrostki nie są elementem geometrycznym, ale w rzeczywistości w odniesieniu do siebie i do siebie są elementami geometrycznymi. Wzrostki nie są elementem geometrycznym, ale w rzeczywistości w odniesieniu do siebie i do siebie są elementami geometrycznymi.

Wzrostki nie są elementem geometrycznym, ale w rzeczywistości w odniesieniu do siebie i do siebie są elementami geometrycznymi.

TABELA 7

Zależność między długościami wiązań wodorowych wyrażonych przez parametry ΔH_B a wartością różnicy entalpii $-\Delta H^0$

1*	2*	3*	moc	1*	2*	3*	moc
ΔH_B	$-\Delta H^0$	$\frac{-\Delta H^0}{\Delta H_B}$	wiązań wodorowych	ΔH_B	$-\Delta H^0$	$\frac{-\Delta H^0}{\Delta H_B}$	wiązań wodorowych
0	0			375	8,25		
25	0,37		bardzo	400	9,00		
50	0,75		słabe	425	9,75	0.030	mocne
75	1,12			450	10,50		
100	1,50						
		0.015		460	13,5		
125	1,87			470	16,5		bardzo
150	2,25		słabe	480	19,5	0.300	mocne
175	2,62			490	22,5		
200	3,00			500	25,5		
225	3,75						
250	4,50						
275	5,25						
300	6,00	0.030	średnie				
325	6,75						
350	7,50						

1* / wartości ΔH_B wyrażono w 10^{-3} \AA

2* / wartości $-\Delta H^0$ wyrażono w kcal/mol

3* / stosunek $\frac{-\Delta H^0}{\Delta H_B}$ wyraża różnicę entalpii (w kcal/mol) przypadającą na skrócenie wiązania wodorowego o $0,001 \text{ \AA}$, czyli o jedną jednostkę ΔH_B .

W przypadku wiązań wodorowych bardzo słabych i słabych skrócenie ich długości o każde $0,001 \text{ \AA}$ zwiększa ich moc o $0,015 \text{ kcal/mol}$. Takie samo skrócenie długości wiązań wodorowych w zakresie wartości ΔH_B od 201–450 (wiązanie wodorowe średnie i mocne) zwiększa ich moc o $0,030 \text{ kcal/mol}$, a w zakresie wartości ΔH_B od 451 do 500 aż o $0,300 \text{ kcal/mol}$.

Table 1
 Parameters of the ...

100	1.00
110	1.10
120	1.20
130	1.30
140	1.40
150	1.50
160	1.60
170	1.70
180	1.80
190	1.90
200	2.00
210	2.10
220	2.20
230	2.30
240	2.40
250	2.50
260	2.60
270	2.70
280	2.80
290	2.90
300	3.00

12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100

W efekcie skrócenia wiązań wodorowych o 50 jednostek ΔH_B , czyli o $0,05 \text{ \AA}$ w obrębie wiązań wodorowych bardzo słabych i słabych zwiększa ich moc o $0,75 \text{ kcal/mol}$, a w obrębie wiązań wodorowych średnich i mocnych o $1,5 \text{ kcal/mol}$, zaś w przypadku wiązań wodorowych bardzo mocnych o 15 kcal/mol .

IV.2.b. Spektroskopia w podczerwieni

Dane otrzymane z analizy rentgenograficznej odnośnie długości wiązań kowalentnych i wodorowych były mi pomocne przy interpretacji widm IR. Widma IR zapisywano na aparacie Perkin-Elmer 180. Pracowano na płytkach z KBr. Widma wykonywano w postaci zawiesin krystalicznych substancji w nujolu i we fluorolubie. Dla ułatwienia śledzenia zachodzących zmian, widma IR pogrupowane są w pary, w których jedno dotyczy substancji normalnych, a drugie substancji deuterowanych. W zakresie od $4000-2000 \text{ cm}^{-1}$ przedstawiono widma we fluorolubie, a od $2000-400 \text{ cm}^{-1}$ widma w nujolu.

IV.2.c. Różnicowa kalorymetria skanningowa (DSC) i analiza termogravimetryczna (TGA)

Dane uzyskane z pomiarów termochemicznych (DSC i TGA) wykonanych w zespole prof.dr W. Zielenkiewicza umożliwiły mi uchwycenie i porównanie efektów endo i egzotermicznych oraz wielkości ubytków masowych, towarzyszących procesom topnienia, transformacji, dehydratacji i rozkładu badanych przeze mnie związków.

W efekcie otrzymano mieszk wodnorodny o 50% tęższej...
I etap: wykazał się on o 0,75 kcal/mol, a w drugim...
I etap: wykazał się on o 1,5 kcal/mol, zaś w...
przypadku mieszk wodnorodny: wartość wynosiła o 15 kcal/mol.

IV.2.b. Ewentualna w podsumowaniu

Dane otrzymane z analizy termodynamicznej, odnoszące...
do wartości mieszk wodnorodny i wodnorodny były w pomocne przy...
interpretacji widm IR. Widma IR zostały wyznaczone na podstawie...
-Eier 180. Prace wyznaczone na podstawie KBr. Widma wyznaczone w...
kontakt z mieszk wodnorodny i wodnorodny w celu...
fluoridów. Dla ustalenia kierunku zmian...
widm IR porównano je w parze, w których jedno dotyczy...
substancji porównanych, a drugie substancji porównanych. W...
zakresie od 2000-2000 cm^{-1} przed, widmo mieszk wodnorodny...
a od 2000-400 cm^{-1} widm w celu.

IV.2.c. Wynikowe kalorymetryczne (DSC) i analiza

termodynamiczne (DSC)

Dane uzyskane z pomiarów termodynamicznych (DSC i TGA)...
wykonanych w zakresie temperatur 0-300°C. Wyniki...
uchwycone i porównane z wartościami z literatury...
niezależnie od rodzaju substancji, termodynamiczne...
transformacji, dehydracji i rozkładu badanych...
związków.

IV.2.d. Metoda CNDO/2

W oparciu o geometrię cząsteczek ustaloną metodami rentgenograficznymi obliczono, według metody CNDO/2 samouwzględniającego się pola, pozytywne i negatywne gęstości elektronowe, które przypisano poszczególnym atomom danego związku. Wartości te były mi pomocne do określenia natury krótkiego wewnątrzcząsteczkowego kontaktu 6C-H...O5' w niektórych nukleozydach i ich solach.

W oparciu o dane z przeszłości
dokonano oceny, która wskazuje
nielubego nie być, ponieważ
które przysięgano postać
by były w poszukiwaniu
kwestionowanego kontaktu 50-1-03 w dniu 14. 3. 6. 00

14. 3. 6.

IV.3. Wyniki wcześniejszych ustaleń odnośnie struktury Cyd, ϵ Cyd i ich soli chlorowodorkowych

IV.3.a. Struktury elektronowe Cyd i ϵ Cyd

Pierścień pirymidynowy w kryształach cytydyny (rys. 13) [97] jest hybrydą rezonansową, gdzie oprócz granicznej formy obojętnej istotny udział mają dwubiegunowe formy rezonansowe; w efekcie występuje znaczne wyrównanie długości wiązań endocyklicznych przy równoczesnym wydłużeniu wiązania C2=O i skróceniu wiązania C4-N4 [118]. W strukturze hybrydu rezonansowego pierścienia pirymidynowego w Cyd dochodzi do wytworzenia cząstkowych ładunków dodatnich na N1 i N4 oraz cząstkowych ładunków ujemnych na C2 i N3. W postulowanej koniugacji prowadzącej do rozdziału ładunków nie bierze udziału tylko wiązanie N1-C2.

Wprowadzenie mostka etenowego do cząsteczki cytydyny wiąże się z szeregiem istotnych zmian w długościach wiązań fragmentu heterocyklicznego w etenocytydynie [112,119]. W fragmencie tym można wyróżnić dwa układy wiązań: trzy sprzężone ze sobą wiązania podwójne C8=C7-N4=C4-C5=C6 oraz dipol mezomerycznej grupy laktamowej $\overset{\delta-}{O} \cdots C2 \cdots \overset{\delta+}{N1}$. Te dwa układy są od siebie oddzielone czterema wiązaniami C2-N3, N3-C4, N3-C8, N1-C6. Długości tych wiązań są zbliżone do długości wiązań pojedynczych C-N.

Podsumowując, przejście Cyd \rightarrow ϵ Cyd drastycznie ogranicza rozsunięcie ładunków występujące w pierścieniu pirymidynowym cytydyny. To rozsunięcie ładunków w cząsteczce etenocytydyny sprowadza się tylko do dipola grupy laktamowej, który jest izolowany od układu sprzężonych trzech wiązań podwójnych.

Struktura i właściwości

Struktura krystaliczna w kryształach cyfryny (rys. 13) jest hydridem rezonansowym, gdzie każdy atom posiada formę obrotową i jest ułożony w sposób, który umożliwia wstąpienie w interakcje z sąsiednimi atomami. Wskazywane są różnice w odległościach między atomami w różnych kierunkach. Wskazywane są również różnice w odległościach między atomami w różnych kierunkach. Wskazywane są również różnice w odległościach między atomami w różnych kierunkach.

Wprowadzenie nowych elementów do struktury cyfryny może być związane z różnicami w odległościach między atomami. Wskazywane są różnice w odległościach między atomami. Wskazywane są również różnice w odległościach między atomami w różnych kierunkach.

Podsumowując, struktura cyfryny jest bardzo interesująca. Wskazywane są różnice w odległościach między atomami. Wskazywane są również różnice w odległościach między atomami w różnych kierunkach.

IV.3.b. Protonowanie Cyd i ϵ Cyd za pomocą kwasu solnego

W cząsteczce cytydyny protonowanie zachodzi na atomie azotu N3, zaś w etenocytydynie miejscem protonacji jest atom azotu N4. Silne rozsuniecie cząstkowych ładunków dodatnich i ujemnych, jakie występuje w cząsteczce obojętnej cytydyny, zostaje w jej kationie zastąpione mocno ograniczoną delokalizacją ładunku dodatniego [113].

W obojętnej cząsteczce etenocytydyny rozsuniecie ładunku dodatniego i ujemnego ograniczało się do hybrydu rezonansowego grupy laktamowej, a po protonacji dochodzi do delokalizacji ładunku dodatniego na cały obszar obu pierścieni. W kationie etenocytydyniowym cząstkowy ładunek dodatni jest zlokalizowany na trzech atomach azotu N1, N3, N4.

Oprócz różnic są też podobieństwa strukturalne między obojętymi cząsteczkami a ich solami. W cząsteczkach obojętnych cytydyny i etenocytydyny grupa karbonylowa jest włączona do mezomerii laktamowo-laktimowej, natomiast w obu kationach CydH^+ i ϵCydH^+ grupa karbonylowa ma charakter izolowanej grupy ketonowej. Mostek etenowy w $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ posiada charakter izolowanego wiązania podwójnego C=C.

Uproszczone struktury elektronowe pierścieni heterocyklicznych Cyd , ϵCyd , $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ i $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ przedstawiono na rysunku 13.

Przy przejściu $\text{Cyd} \rightarrow \text{CydH}^+$ [113] i $\epsilon\text{Cyd} \rightarrow \epsilon\text{CydH}^+$ [112] następują zmiany w długościach wiązań i w wartościach kątów.

1. Úvod

2. Účel štúdia

3. Metodológia

4. Výsledky

5. Závěr

6. Literatúra

7. Prílohy

8. Zhrnutie

9. Záver

10. Prílohy

11. Prílohy

12. Prílohy

13. Prílohy

14. Prílohy

15. Prílohy

16. Prílohy

17. Prílohy

18. Prílohy

19. Prílohy

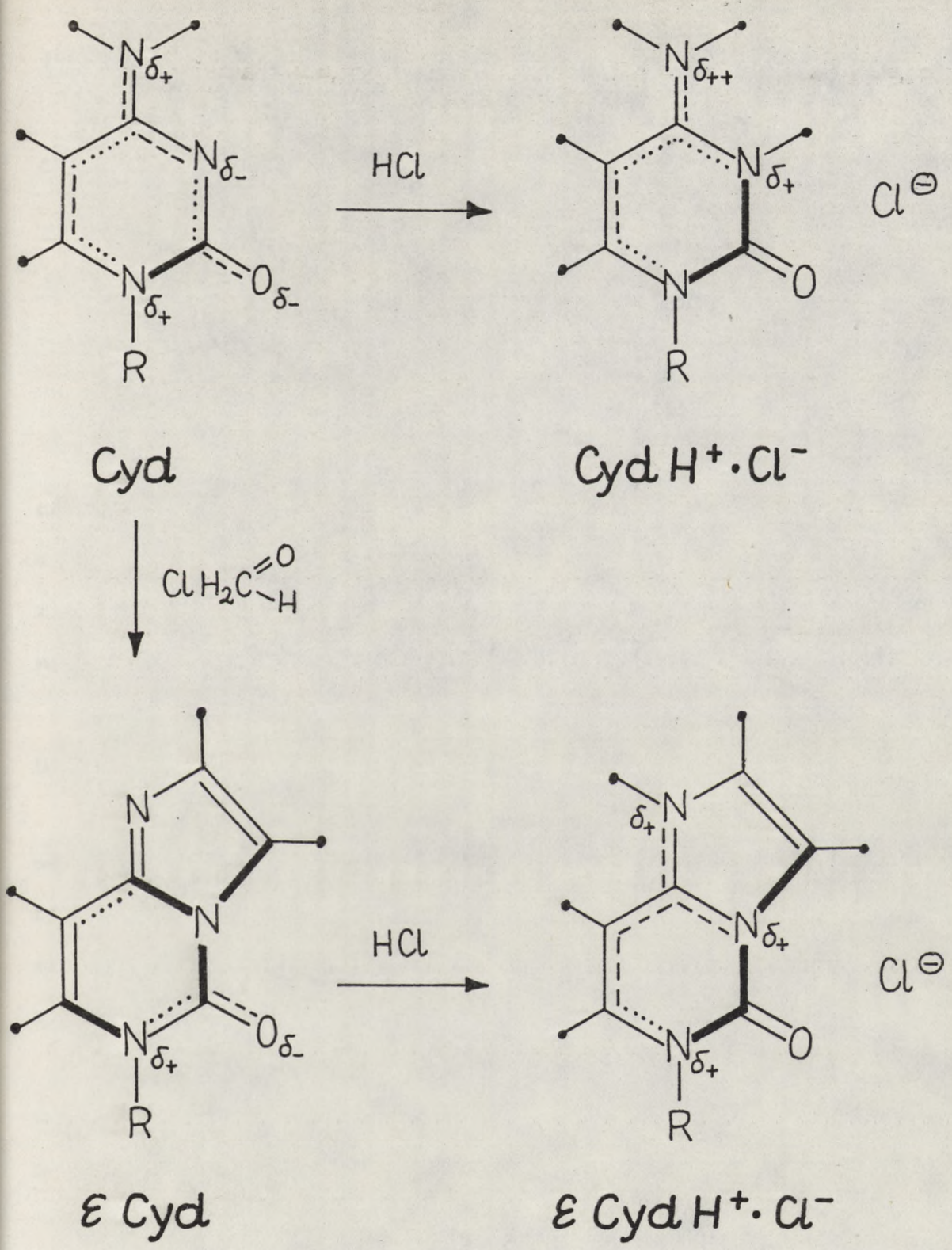
20. Prílohy

21. Prílohy

22. Prílohy

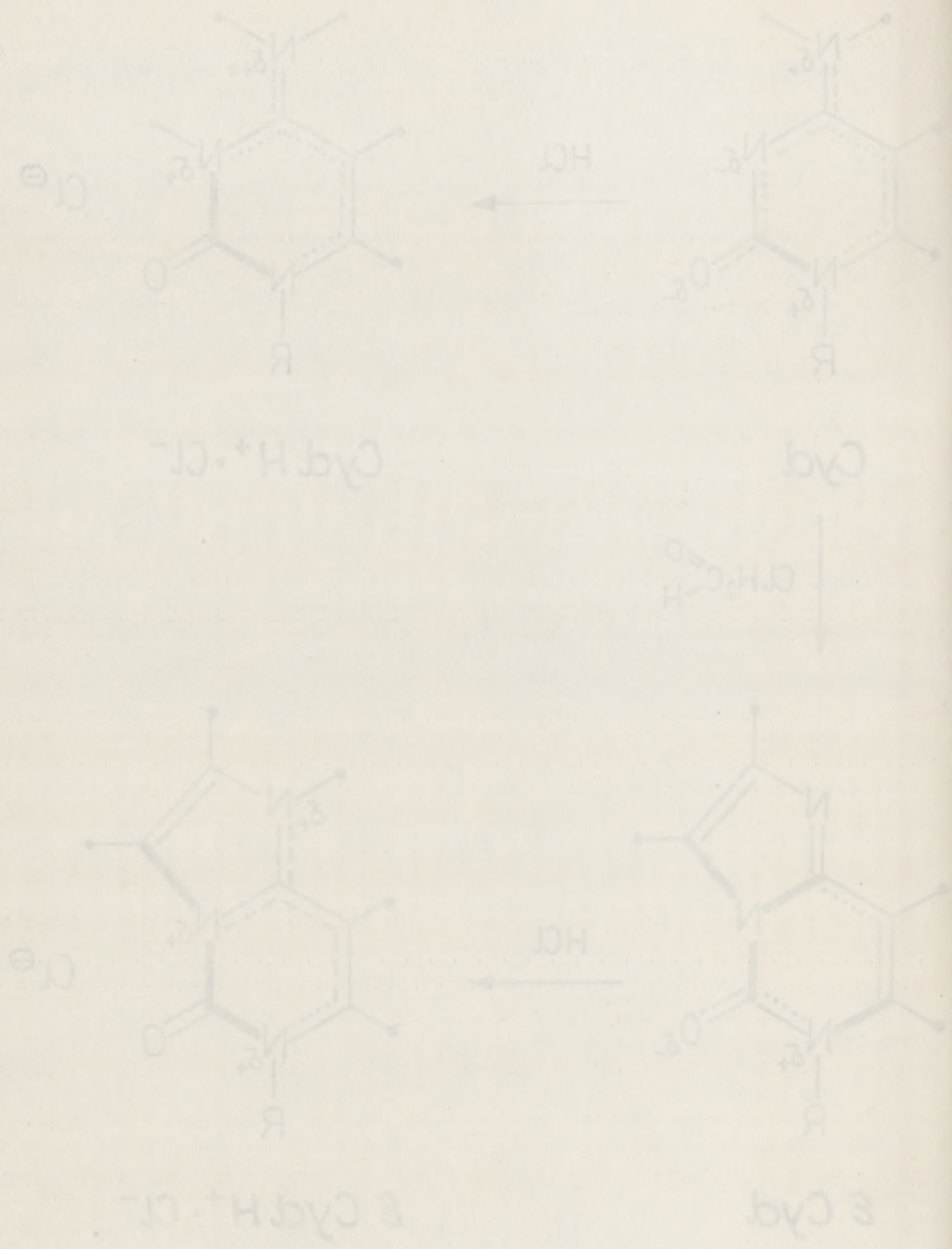
23. Prílohy

24. Prílohy



Rys. 13. Struktury elektronowe pierścieni heterocyklicznych nukleozydów Cyd i εCyd i ich soli chlorowodorkowych.

Рис. 12. Структуры электронно протонированных нуклеотидов Cyt и Cyt⁺ с их соли хлоридоанionen.



IV.3.c. Konformacja molekularna fragmentów nukleozydów

Konformację badanych cząsteczek opisuję za pomocą czterech parametrów Altony [97,98]:

- P - fazowy kąt pseudorotacji
- ν_m - amplituda maksymalnego pofałdowania
- γ - kąt torsyjny wokół wiązania egzocyklicznego C4'-C5'
- χ - kąt torsyjny wiązania glikozydowego

Rodzaj i stopień pofałdowania pierścienia rybozowego jest charakteryzowany przez parametry P i V_m , a konformacja egzocyklicznej grupy hydroksymetylenowej $H_2C5'-O5'H$ i orientacja zasady względem pierścienia cukrowego są opisane kątami torsyjnymi odpowiednio $\gamma(O5'-C5'-C4'-C3')$ oraz $\chi(C6-N1-C1'-O1')$.

Te cztery parametry to najprostsza droga do opisu geometrii i konformacji cząsteczek nukleozydów (Rys. 14).

Dane te wskazują na podobieństwa konformacyjne istniejące wewnątrz obojętnych zasad: cytydyny i etenocytydyny oraz podobieństwa między $CydH^+ \cdot Cl^-$ i $\epsilon CydH^+ \cdot Cl^-$. Drastyczne różnice obserwuję przy przejściu od wolnej zasady do jej soli w poszczególnych parach $Cyd \rightarrow CydH^+ \cdot Cl^-$ i $\epsilon Cyd \rightarrow \epsilon CydH^+ \cdot Cl^-$.

Pierścień cukrowy w obojętnych nukleozydach (Cyd i ϵCyd) występuje w konformacji 3'endo (3T_2), podczas gdy w formach protonowanych ($CydH^+$ i $\epsilon CydH^+$) konformacja pierścienia cukrowego jest 2'endo (${}^2E, {}^2T_3$). Wartości fazowych kątów pseudorotacji dla Cyd i ϵCyd są niskie i bardzo podobne ($9,1^\circ$; $10,6^\circ$), podczas gdy dla ich soli chlorowodorowych wartości P są wysokie i tak w $CydH^+ \cdot Cl^-$ P wynosi 162° i jest to idealna wartość dla konformacji 2E , zaś w $\epsilon CydH^+ \cdot Cl^-$ P wynosi $170,5^\circ$, co wskazuje na ok. 8° odchylenie od 2E i prowadzi do 2T_3 konformera.

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

Pomimo drastycznych różnic dla wartości P w Cyd , ϵCyd i ich chlorowodorkach, pozostałe trzy parametry mają podobne wartości. We wszystkich przypadkach łańcuch boczny przyjmuje konformację gauche^+ (+sc według nowej nomenklatury), maksymalna amplituda pofałdowania ν_m oscyluje wokół wartości 38° , a orientacja heterocyklicznej zasady wokół pierścienia cukrowego jest we wszystkich związkach anti. Jednak bardziej wnikliwa analiza konformacyjna wskazuje, że występujące różnice w wartościach parametrów γ i χ powinny być brane pod uwagę.

Kąty torsyjne wokół wiązania $\text{C4}'-\text{C5}'$ dla pary zasad (Cyd i ϵCyd) są bardzo podobne ($47,1^\circ$; $47,6^\circ$) i konformacja jest gauche^+ (+sc), która w obu przypadkach jest zdeformowana ok. 13° od idealnej konformacji gauche^+ . Wartość γ w protonowanych nukleozydach ($\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$, $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$) też mieści się w zakresie konformacji gauche^+ , ale oba rotamery są znacznie mniej zdeformowane niż obojętne nukleozydy (w $\text{Cyd}\cdot\text{HCl}$ o wartość $6,5^\circ$, a w $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ o $1,6^\circ$). Większe różnice występują w wartościach glikozydowego kąta torsyjnego χ , chociaż wszystkie mieszczą się w zakresie anti.

W obu obojętnych cząsteczkach wartość χ jest mniejsza od 20° , a różnica między wartością χ w Cyd i ϵCyd wynosi $8,5^\circ$, podczas gdy w kationach wartości χ są o ok. 30° wyższe i różnią się między sobą tylko o $3,1^\circ$.

Według Altony [102] wartości χ wskazują na dwumodalny rozkład: gdy $\chi = 19^\circ \pm 15^\circ$, to konformacja dla rybozy jest 3'endo, typ N gdy $\chi = 52^\circ \pm 15^\circ$, to konformacja jest 2'endo typ S.

Dane nasze potwierdzają powyższą regułę, nie wskazują

Poziome drzewczynych różnic dla wartości P w CyD , CyD i
 dla chlorowodorach, podobnie trzy parametry są podobne war-
 tości. We wszystkich przypadkach ładunek powoływał się kon-
 trolnie gęstość (złoty według nowej nomenklatury, wszystkie
 amplituda poddawania μ oscyluje wokół wartości 28° , a
 orientacja heterocyklicznej zasady może zmieniać się okrogiem
 jest we wszystkich przypadkach inna. Jednak parametry kontrolne
 analiza kontrolnych wartości, to występujące różnice w war-
 tościach parametrów μ i gęstość był prawie pod uwagę.

Kiedy porównano wartości CyD dla par zasad CyD
 i CyD w parze podobne ($27,1^\circ$ i $27,0^\circ$) i kontrolnie jest
 gęstość (+), która w obu przypadkach jest zbliżona ok.
 17° od idealnej kontrolnej gęstości 17° i w protonowych
 nukleotydach (CyD i CyD) jest inna, ale w zakresie
 kontrolnej gęstości, a nie różnicę od wartości innej, zdo-
 formowane niż objętość nukleotydy (w CyD i CyD o wartości $2,5^\circ$, a
 w CyD i CyD o $1,5^\circ$). Niezależnie występują w wartościach
 gęstościowego kąta torowego μ , chociaż wszystkie wartości
 nie w zakresie 28° .

W obu podobnych przypadkach wartości μ jest większa, od
 20° , a różnica między wartościami μ w CyD i CyD wynosi $2,5^\circ$.
 podlega przy w kationach wartości μ na o ok. 30° wyższe i
 różnica nie między sobą była o $2,1^\circ$.
 według Altona (1973) wartości μ waktoria na dwunobafny
 rozkład: gdy $\mu = 19^\circ - 15^\circ$, to kontrolnie dla typowy jest
 2. ando, typ II gdy $\mu = 27^\circ - 15^\circ$, to kontrolnie jest 2. ando typ

2.

Dane nasze potwierdzają powyższe reguły, nie waktoria

jednak, który z powyższych dwóch zakresów jest termodynamicznie bardziej stabilny.

Wszystkie powyższe dane są zebrane w tabelkach na rysunku 14.

IV.3.d. Krótki kontakt wewnątrzcząsteczkowy

W Cyd i $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ jest obserwowane "wiązanie" wewnątrzcząsteczkowe C6-H...O5'. W Cyd długość H...O wynosi 2,33 Å, a w $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ 2,27 Å. Według kryterium z pracy [103] odległość poniżej 2,4 Å między atomami H...O może być zakwalifikowana jako słabe wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. W cząsteczkach Cyd i ϵCyd cztery parametry charakteryzujące konformację cząsteczki są całkiem podobne, zaś o obecności wewnątrzcząsteczkowego "wiązania" wodorowego C6-H...O5' występującego w kryształach Cyd może świadczyć 8,5° różnica w wartości kąta torsyjnego χ między Cyd i ϵCyd .

Jak już wspomniałam, wewnątrzcząsteczkowe "wiązanie" wodorowe tego typu występuje zarówno w Cyd jak i w $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$, chociaż parametry ρ , γ i χ są drastycznie różne. Te obserwacje wskazują, że parametry konformacyjne są wzajemnie zależne i mogą prowadzić do różnych konformacji z minimum energii. Jednak rola wewnątrzcząsteczkowego "wiązania" wodorowego C6-H...O5' w Cyd i $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ jest nadal niejasna. Powstanie tego kontaktu może także zależeć od międzycząsteczkowego oddziaływania. Można postawić pytanie: dlaczego bliski kontakt C6-H...O5' nie występuje w cząsteczce $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$? Wszystkie parametry konformacyjne protonowanych zasad są zbliżone. Obie cząsteczki występują w konformacji 2'endo, konformacja egzocyklicznej grupy hydroksymetylenowej jest (+)gauche, ułożenie części zasadowej względem pierścienia cukrowego jest anti.

Handwritten text at the top of the page, appearing to be a header or title, but it is extremely faint and illegible.

A second block of handwritten text, likely a date or a short paragraph, also rendered illegible due to fading.

A third block of handwritten text, possibly a list or a series of notes, which cannot be deciphered.

A fourth block of handwritten text, continuing the notes or list, remaining illegible.

A fifth block of handwritten text, appearing to be a list item or a specific entry, illegible.

A sixth block of handwritten text, possibly a signature or a concluding note, illegible.

A seventh block of handwritten text, likely a date or a reference, illegible.

The final block of handwritten text at the bottom of the page, illegible.

Istniejące drobne różnice między parametrami wydają się być wystarczające dla obecności w $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ wewnątrzcząsteczkowego "wiązanania" wodorowego między C6-H...O5' [104]. Odległość C6-H...O5' w $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ wynosi 2,608 Å, a w ϵCyd 2,54 Å, czyli w tych dwóch przypadkach są to odległości istotnie dłuższe od tych, które według kryteriów rentgenograficznych można zakwalifikować jako wewnątrzcząsteczkowe "wiązananie" wodorowe [103].

IV.3.e. Oddziaływanie międzycząsteczkowe

Na rysunku 14 przedstawiono schematycznie wiązania wodorowe istniejące w monokryształach Cyd , ϵCyd , $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ i $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$.

Oba obojętne nukleozydy wykazują wysoki stopień homoasocjacji. Liczba różnych wiązań wodorowych, w których bierze udział każdy nukleozyd jest równa liczbie grup N-H i O-H protonodonorowych znajdujących się w cząsteczce Cyd i ϵCyd .

W przypadku cytydyny donatorami w sieci międzycząsteczkowych wiązań wodorowych są dwa atomy wodoru połączone z atomem azotu N4 oraz trzy atomy wodoru połączone z atomami tlenu O2', O3' i O5' we fragmencie cukrowym.

Funkcję protonoakceptorów pełnią: atom azotu N3, atom tlenu z grupy karbonylowej jako podwójny protonoakceptor oraz dwa atomy tlenu z grup hydroksylowych O2' i O3'. Centra protonodonorowe i protonoakceptorowe są rozłożone równomiernie we fragmencie cukrowym i zasadowym. Każda cząsteczka cytydyny jest połączona z innymi cząsteczkami za pomocą dziesięciu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Całkowita energia tych 10 HBs wynosi 7,98 kcal/mol.

Wynikami badań fizykochemicznych i bakteriologicznych stwierdzono, że woda ta jest czysta i zdrowotna. Zawiera ona niewielką ilość żelaza i manganu, co czyni ją wodą mineralną. Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych. Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych.

1933.

IV. 2. a. Opis i opis wód mineralnych

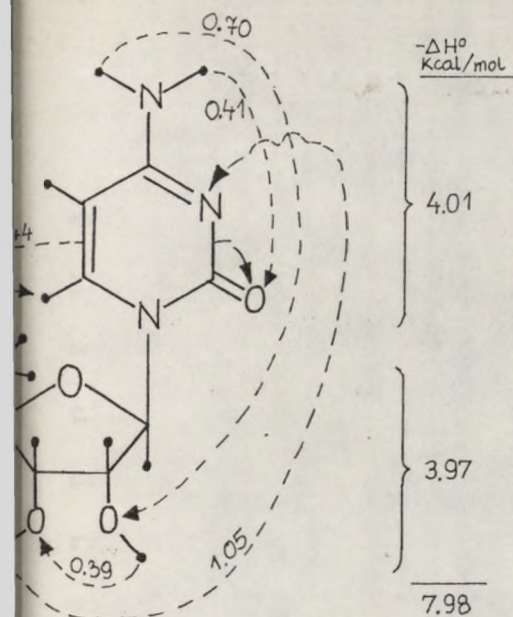
Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych. Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych.

Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych. Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych.

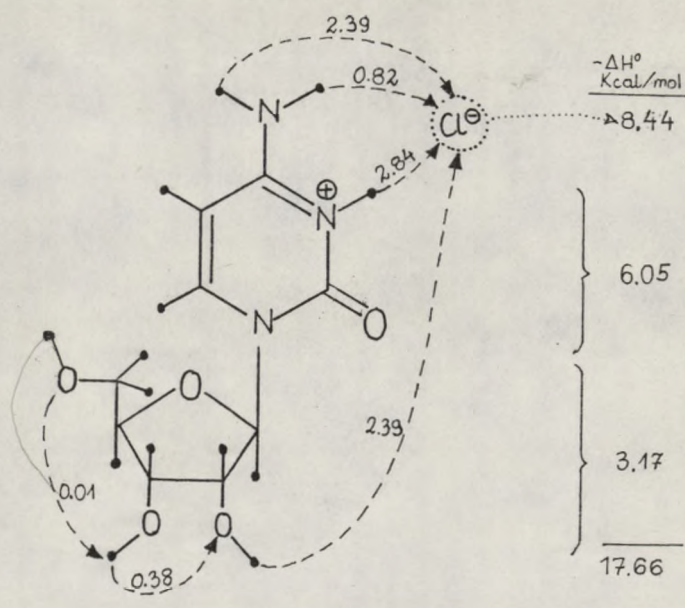
Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych. Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych.

Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych. Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych.

Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych. Woda ta jest bardzo zdrowotna i może być stosowana do celów leczniczych.



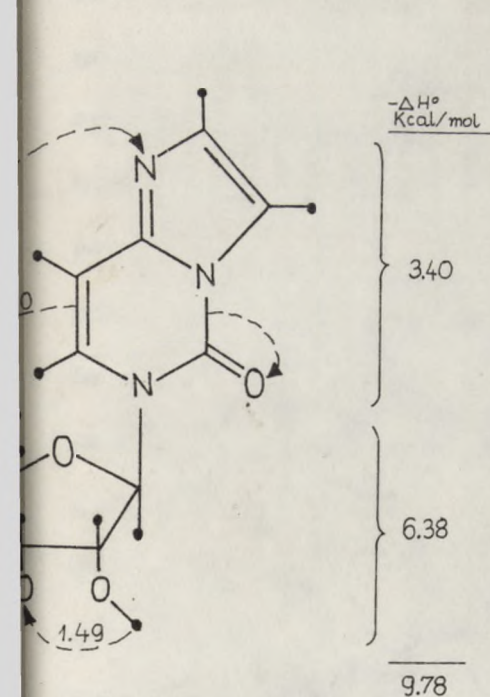
Cyd



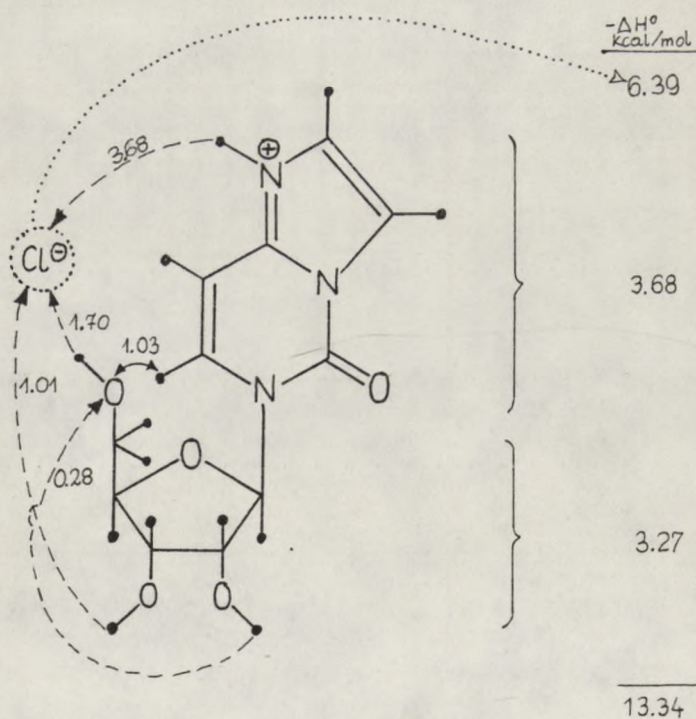
Cyd.H⁺.Cl⁻

29°	47.1°	18.4°
	g ⁺	anti
m	γ	⊗
	g ⁺	anti
28°	47.6°	9.9°

162.1°	39.2°	53.5°	45.7°
² E		g ⁺	anti
2'endo			
P	γm	γ	⊗
² 'endo		g ⁺	anti
² T ₃			
170.5°	38.7°	58.4°	42.6°



ECyd



ECyd.H⁺.Cl⁻

Rys. 14



Fig. 1

Group	Value
1	1.2
2	1.5
3	1.8
4	2.1
5	2.4



Fig. 2

Group	Value
1	1.5
2	1.8
3	2.1
4	2.4
5	2.7



Fig. 3

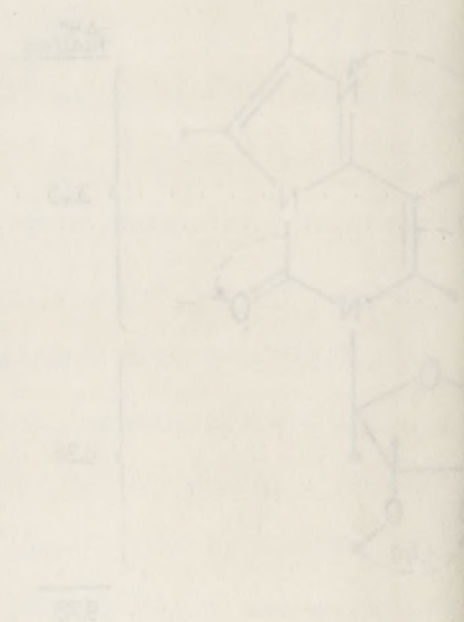


Fig. 4

Wprowadzenie mostka etenowego do cząsteczki Cyd (Cyd \rightarrow \rightarrow ϵ Cyd) zmniejsza liczbę centrów protonodonorowych z pięciu do trzech. Zostaje zlikwidowana równowaga w rozdziale grup protonodonorowych i akceptorowych w ϵ Cyd. W cząsteczce ϵ Cyd wszystkie grupy protonodonorowe (trzy) są skupione we fragmencie cukrowym. W pierścieniu heterocyklicznym są dwa centra protonoakceptorowe. W cząsteczce ϵ Cyd jest sześć wiązań wodorowych. Interesującym jest fakt, że całkowita energia tych sześciu wiązań wodorowych wynosi 9,78 kcal/mol i jest prawie o 2 kcal/mol wyższa od energii wiązań wodorowych w Cyd.

W cząsteczce cytydyny najsilniejszym centrum protonoakceptorowym jest atom tlenu grupy karbonylowej, a drugim ważnym centrum jest atom azotu N3. W ϵ Cyd najsilniejszym centrum protonoakceptorowym jest atom azotu N4. W cytydynie wszystkie grupy hydroksylowe występują jako akceptory i donory. Ich zdolności protonoakceptorowe są niskie. W ϵ Cyd zaś grupy hydroksylowe są silnymi centrami protonodonorowymi, a tylko atom tlenu O3' jest protonoakceptorem. Protonowanie Cyd zmienia własności protonodonorowe i protonoakceptorowe cząsteczki. Grupy hydroksylowe prawie całkowicie zatraciły swoje własności protonodonorowe i protonoakceptorowe. Protonowana cząsteczka cytydyny występuje prawie wyłącznie jako protonodonor, centra donorowe zlokalizowane są we fragmencie heterocyklicznym. Rolę protonoakceptora spełnia tu anion chlorkowy. Każdy anion jest poczwórnym protonoakceptorem, łącząc w ten sposób cztery kationy. Bezpośrednia homoasocjacja kationów dochodzi do głosu tylko poprzez bardzo słabe wiązanie wodorowe międzycząsteczkowe O3'-H...O2'. Dwa silne centra protonoakceptorowe w Cyd (O2

Wprowadzenie kolejnego elementu do cząstki Cyt 102...
 —Cyt) zmienia liczba centrów protonacyjnych z pięciu
 do trzech. Istota zmian różniowa w rodzinie grup
 protonacyjnych i sformułowył w Cyt. W cząsteczce—kwas
 wszystkie grupy protonacyjne (trzy) są związane ze sobą
 cis tożsamość. W kierunku heterocyklicznej są dwa centra
 protonacyjne. W cząsteczce Cyt jest czuła miesza wod-
 rowych. Interakcje jest taki, że całkowita energia tych
 stanów wiązań wodnych wynosi 9,78 kcal/mol i jest prawie o
 2 kcal/mol wyższa od energii wiązań wodnych w Cyt.
 W cząsteczce cytryny występują centrum protonak-
 cyjne. Jest około trzyna grupy karbonylowe, a druga wiąz-
 nia jest około 10. W Cyt występują centrum pro-
 tonacyjne jest około 10. W cytrynie wszystkie
 grupy hydroksylowe występują jako kwasy i aniony. Ich
 zdolności protonacyjne są takie. W Cyt są grupy
 hydroksylowe są silnymi centrami protonacyjnymi, a tylko
 około trzyna 02. Jest protonacyjne. Protonami Cyt zain-
 tnia wiązności protonacyjne i protonacyjne cząsteczki.
 Grupy hydroksylowe przede wszystkim absorpcyjnie wiązności
 protonacyjne i protonacyjne. Protonami cząsteczki
 cytryny występują przede wszystkim jako protonowe, centra
 donora i akceptora są w stosunku heterocyklicznej. Rolą
 protonacyjną spełnia tu anion chlorowy, kation amon. Jest
 podstawny protonacyjny, iść w ten sposób cztery
 kationy. Bezpośrednio następuje kationy pochodzą do gnia-
 tylio poprzez bardzo słabe wiązanie wodowe międzycząsteczka-
 ne 02-4-02. Jest silne centra protonacyjne w Cyt 102

i N3) całkowicie zatraciły te własności w kationie CydH^+ , atom tlenu na skutek zmienionego charakteru wiązania $\text{C}=\text{O}$, które nie uczestniczy w mezomerii laktamowej i zachowuje się w kationie CydH^+ jak izolowana grupa ketonowa. Atom azotu N3 na skutek protonacji i częściowego ładunku dodatniego umieszczonego na tym atomie.

Protonowanie ϵCyd , prowadzące do $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$, zmniejsza istotnie system homoasocjacji w ϵCydH^+ na skutek likwidacji własności protonoakceptorowych atomu azotu N4 i tlenu grupy karbonylowej $\text{C}=\text{O}$. Jedynym centrum protonoakceptorowym w kationie ϵCydH^+ pozostał atom tlenu O5'. W kryształach $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ każdy anion chlorkowy jest potrójnym centrum protonoakceptorowym, łącząc wokół siebie trzy różne kationy ϵCydH^+ . Bezpośrednia homoasocjacja kationu ϵCydH^+ dochodzi do głosu poprzez bardzo słabe wiązanie wodorowe $\text{O2}'-\text{H}\dots\text{O5}'$.

Mimo podobieństw występują interesujące różnice między strukturami kryształów $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ i $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$. Trzy ważne centra protonodonorowe CydH^+ są zlokalizowane w części cytozynowej, podczas gdy w ϵCydH^+ tylko jedna grupa protonodonorowa znajduje się w pierścieniu heterocyklicznym, a pozostałe dwie grupy znajdują się we fragmencie cukrowym.

Siła czterech wiązań wodorowych z anionem chlorkowym jest wyraźnie różna w $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$: trzy z nich mają średnią moc, podczas gdy czwarte jest słabe. W $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ jedno wiązanie wodorowe jest silne, jedno jest średniej mocy i jedno jest słabe. Wartości aktywności donorowych powyższych wiązań $-\Delta H_{\text{Do}}^{\text{D}}$ wynoszą

The following information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

1. All information is confidential and should be kept as such. It is not to be distributed to anyone other than those who have a need to know.

2. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

3. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

4. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

5. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

6. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

7. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

8. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

9. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

10. This information is for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

	N4-H	N3-H	N4-H	O5'-H	O3'-H	N4-H	O2'-H
kcal/mol	3,36	2,84	2,39	1,70	1,01	0,82	2,39
	ϵCydH^+	CydH^+	CydH^+	ϵCydH^+	ϵCydH^+	CydH^+	CydH^+

Trzy najbardziej kwaśne protony są związane z atomem azotu. Także grupa hydroksylowa O5'-H w $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ ma dosyć wysoką aktywność protonodonorową.

IV.3.f. Interpretacja widm w podczerwieni dla Cyd, ϵCyd i ich chlorowodorków

Przeprowadzona powyżej strukturalna analiza porównawcza Cyd, ϵCyd i ich chlorowodorków oparta o dane rentgenograficzne wykazała, że przekształcenie cząsteczki cytydyny w etenocytydynę jak i protonowanie tych cząsteczek wprowadza szereg istotnych zmian strukturalnych zarówno we fragmencie heterocyklicznej zasady jak i we fragmencie cukrowym, a także w ich wzajemnym przestrzennym usytuowaniu i oddziaływaniach. Dane rentgenograficzne postanowiłam porównać z widmami tych preparatów w podczerwieni. Widma IR krystalicznych preparatów z powodu silnej homoasocjacji, w której uczestniczą wszystkie grupy OH i N-H jako protonodonory, są bardzo trudne a właściwie niemożliwe do pełnej interpretacji, czyli do przypisania każdemu pasmu oscylacji określonego wiązania. W celu ułatwienia tego zadania otrzymano substancje O,N-deuterowane, na których widmach IR obserwuje się daleko idące zmiany w stosunku do widm preparatów niedeuterowanych, dla których rejon $3500-1500\text{ cm}^{-1}$ był nieczytelny. W preparatach deuterowanych można w tym rejonie zaobserwować cztery zespoły pasm. Trzy z nich pochodzą od drgań walencyjnych trzech różnych typów wiązań X-H.

Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70
0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20

IV.2.1. Interpretacja wyników w podzestwiach dla Cyb, 40y

Ich chlorowodor

Przeprowadzono powtórny analizę porównawczą Cyb, 40y i Ich chlorowodoru oparte o dane rentgenograficzne wykazując, że przekształcenie cząsteczki cyfryny w chlorowodor jest procesem nieodwracalnym. Wyniki analizy porównawczej wykazują, że w podzestwiach 0,1-0,2 i 0,3-0,4 w Ich chlorowodorze występują różnice w stosunku do Cyb, 40y. Wyniki analizy porównawczej wykazują, że w podzestwiach 0,1-0,2 i 0,3-0,4 w Ich chlorowodorze występują różnice w stosunku do Cyb, 40y. Wyniki analizy porównawczej wykazują, że w podzestwiach 0,1-0,2 i 0,3-0,4 w Ich chlorowodorze występują różnice w stosunku do Cyb, 40y.

Pierwszy zakres 3500-3200 cm^{-1} oraz zakres 2800-1900 cm^{-1} , to pasma odzwierciedlające międzynukleozydowe lub międzyjonowe oddziaływania pochodzące od drgań rozciągających wiązań N-H; N- ^2H ; O-H; O- ^2H .

Drugi zespół pasm jest skoncentrowany w rejonie 3200-2800 cm^{-1} ; wywodzi się on od drgań walencyjnych wiązań C-H.

W zakresie 1800-1500 cm^{-1} występują pasma wywodzące się od drgań walencyjnych wiązań podwójnych C=O; C=N; C=C i drgania pierścieni heteroaromatycznych.

Omawianie widm IR rozpocznę od pasm odzwierciedlających oddziaływanie międzynukleozydowe, tj. rejon 2800-1900 cm^{-1} . W rejonie tym występują dwa lub więcej szerokich i w większości złożonych pasm. Kształt i intensywność tych pasm wskazuje na wyraźne różnice między rozpatrywanymi nukleozydami. Różnice te biorą początek od różnego typu i liczby wiązań N- ^2H i O- ^2H uwikłanych w różny typ wiązań wodorowych (Tabela 8).

W Tabeli 8 przedstawiono 18 międzycząsteczkowych wiązań wodorowych występujących w kryształach Cyd, ϵCyd , $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$, $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$. Przyjmuję, że te same sieci wiązań wodorowych, które są obserwowane w kryształach technikami rentgenograficznymi występują też w kryształach O,N deuterowanych pochodnych. Wszystkie pasma występujące w rejonie 2800-1900 cm^{-1} przypisuję drganiom walencyjnym wiązań O- ^2H i N- ^2H , które uczestniczą w międzycząsteczkowej asocjacji. Upraszczając sprawę, zakładam, że parametr $-\Delta H^0$ charakteryzuje równie dobrze względną siłę wiązań wodorowych jak i deuterowych.

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is mirrored and difficult to decipher.

BELA B. Porównanie typów wiązań wodorowych występujących w kryształach Cyd, εCyd i ich solach chlorowodorowych. Względna siła pojedynczych wiązań wodorowych jest scharakteryzowana przez wartość $-\Delta H^{\circ}$

Fragment kaszeczki	D_{O-H}	Cyd		εCyd	
		$\dots \overset{Ac}{\underset{O}{\parallel}} H \dots Ac$ ν_{D-O-H}	$-\Delta H^{\circ}$ kcal/mol	$\dots \overset{Ac}{\underset{O}{\parallel}} H \dots Ac$ ν_{D-O-H}	$-\Delta H^{\circ}$ kcal/mol
część asa- owa	N3-H	-	-	-	-
	N4-H'	$\dots O2'$ (ν_{2480})	0,70	-	-
	N4-H''	$\dots O2$ (ν_{2570})	0,41	-	-
część ukrowa	O2'-H	$\dots O3'$ (ν_{2590})	0,39	$\dots O3'$ ν_{2440}	1,49
	O3'-H	$\dots N4$ ν_{2430}	1,05	$\dots N4$ ν_{2250}	2,20
	O5'-H	$\dots O2$ ν_{2360}	1,44	$\dots O2$ ν_{2500}	1,20
Fragment kaszeczki	D_{O-H}	CydH ⁺ ·Cl ⁻		εCydH ⁺ ·Cl ⁻	
		$\dots \overset{Ac}{\underset{O}{\parallel}} H \dots Ac$ ν_{D-O-H}	$-\Delta H^{\circ}$ kcal/mol	$\dots \overset{Ac}{\underset{O}{\parallel}} H \dots Ac$ ν_{D-O-H}	$-\Delta H^{\circ}$ kcal/mol
część asa- owa	N3-H	$\dots Cl^{-}$ ν_{2200}	2,84	-	-
	N4-H'	$\dots Cl^{-}$ ν_{2320}	2,39	$\dots Cl^{-}$ ν_{2150}	3,68
	N4-H''	$\dots Cl^{-}$ ν_{2410}	0,82	-	-
część ukrowa	O2'-H	$\dots Cl^{-}$	2,39	$\dots O5'$	0,28
	O3'-H	$\dots O2'$ ν_{2580}	0,38	$\dots Cl^{-}$ ν_{2500}	1,01
	O5'-H	$\dots O3'$	0,01	$\dots Cl^{-}$ ν_{2430}	1,70

Wysoki parametr $-\Delta H^{\circ}$ odpowiada mocnemu wiązaniu wodorowemu. Z sześciu wiązań wodorowych $N-H$ można wyróżnić trzy silne i trzy słabe wiązania wodorowe. W tych silnych wiązaniach wodorowych protonodonorzy są w istocie w postaci $N-H$, a nie w

Wzrostki - 6H⁺ wartości - 6H⁺
 pojedynczych wiązań wodorowych jest szeregowa przy
 tych C=O, które z ich stron choro-wodowych, tożsamość
 ELA B. Formantów typu N-H wodorowych występujących w strukturze

Wzrostki - 6H ⁺		Wzrostki - 6H ⁺		Wzrostki - 6H ⁺	
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺
Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺	Wzrostki - 6H ⁺

Wzrostki - 6H⁺ odpowiada pomiarowi wodorow-
 na. I wiązanie wodorowe N-H⁺ można wyróżnić przy silne
 i przy słabe wiązanie wodorowe. W tych słabszych wiązaniach wa-
 domowych protonodonorów są wiązania w postaci N-H⁺, a nie w

postaci $N-H^+$, ponieważ wiązania te są obecne w kryształach $CydH^+ \cdot Cl^-$ i $\epsilon CydH^+ \cdot Cl^-$. Analiza rentgenograficzna jednoznacznie określa miejsce protonowania. W obu wyżej wymienionych solach proces ten zachodzi na atomach azotu (na N3 w $CydH^+ \cdot Cl^-$ i na N4 w $\epsilon CydH^+ \cdot Cl^-$). Z danych X-ray wnioskują także, że dodatni ładunek w obu kationach jest zdelokalizowany również na inne atomy azotu. Ponieważ w tych trzech silnych wiązaniach wodorowych centra donorowe są łatwo dostępne dla anionów chlorkowych, przyjmują, że różnice w wartościach ΔH^0 lub $-\Delta H^0$ tych wiązań odzwierciedlają względną "kwasowość" grup N^+-H , czyli względną aktywność protonodonorową. W konsekwencji najsilniejszą grupą protonodonorową wśród omawianych nukleozydów jest grupa $N(4)-H$ w $\epsilon CydH^+ \cdot Cl^-$; $-\Delta H^0 = 3,68$. Wśród dwunastu wiązań wodorowych z grupami $O-H$ można wyróżnić cztery bardzo słabe i osiem słabych wiązań wodorowych. Moc tych wiązań waha się w granicach od 0,01 do 2,63 kcal/mol. Ponieważ grupy $O-H$, uczestniczące w dwunastu wiązaniach wodorowych $O-H \dots Ac$ oddziałują z czterema różnymi centrami protonoakceptorowymi, których rolę pełnią: atomy azotu, grupa karbonylowa, grupy hydroksylowe i aniony chlorkowe, więc trudno jest porównać ich własności protonodonorowe i określić względną "kwasowość".

Rejon drgań rozciągających wiązań podwójnych ($1750-1500 \text{ cm}^{-1}$)

W rejonie tym oprócz pasm wywodzących się od drgań rozciągających wiązań podwójnych $C=O$, $C=N$ i $C=C$ występują także pasma pochodzące od drgań rozciągających pierścieni heterocyklicznych jak również obecne są pasma od drgań zginających wiązań $N-H$ i $O-H$. Aby wykluczyć z poniższej dyskusji te ostatnie

pasma, będą mnie interesować widma IR preparatów D,N deuterowanych. W rejonie $1750-1500\text{ cm}^{-1}$ można zaobserwować trzy lub cztery intensywne i przeważnie szerokie pasma absorpcyjne. Ponieważ pasma te są w pewnym stopniu pochodnymi elektronowych struktur heterocyklicznych fragmentów zasadowych nukleozydów, ich interpretację będę opierać o struktury elektronowe tych fragmentów omówionych wcześniej (rys. 13).

Cztery pasma pojawiające się na widmie IR cytydyny w zakresie $1750-1500\text{ cm}^{-1}$ można przypisać następująco: 1640 cm^{-1} - pasmo dla drgań grupy karbonylowej C=O będącej silnie wciągniętej w mezomerię laktamową. Pasma 1605 i 1500 cm^{-1} odpowiadają drganiom pierścieni heteroaromatycznych, zaś pasmo przy 1520 cm^{-1} pochodzi od drgań rozciągających wiązania egzocyklicznego C4-N4, które ma częściowo charakter wiązania podwójnego (widmo nr 1). W widmie IR protonowanej Cyd ($\text{Cyd}^{2+}\cdot\text{Cl}^{-}$) w zakresie $1750-1500\text{ cm}^{-1}$ nadal są cztery pasma, ale z powodu zmian w elektronowej strukturze protonowanego fragmentu pirymidyny obserwuję wyraźne ich przesunięcie w stronę wyższej częstości i lepsze ich rozdzielanie. Grupa karbonylowa, nie będąc uwikłana w żaden rodzaj mezomerii, absorbuje przy 1710 cm^{-1} . Pasma to jest przesunięte o 70 cm^{-1} w stronę wyższej częstości w stosunku do tego, które występuje na widmie IR Cyd. Jest to konsekwencją protonowania na atomie azotu N3, które znosi rozdzielanie ładunków obecne w Cyd i wprowadza delokalizację ładunku. Przy 1520 i 1580 cm^{-1} występują pasma pochodzące od zdeformowanych drgań walencyjnych pierścienia heteroaromatycznego. Silne pasmo przy 1655 cm^{-1} pochodzi prawdopodobnie od drgań walencyjnych dwóch skoniugowanych wiązań podwójnych $\delta\text{C}=\text{C}5-\text{C}4=\text{NH}_2$ [106] (widmo nr 2).

Wprowadzenie mostka etenowego do cząsteczki cytydyny wyraźnie zmienia strukturę elektronową cząsteczki oraz widmo IR. W zakresie $1750-1500\text{ cm}^{-1}$ występują tylko trzy pasma absorpcyjne przy 1675 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} i 1540 cm^{-1} . Pierwsze z nich pochodzi od drgań walencyjnych $\nu_{\text{C=O}}$ i jest przesunięte w stronę wyższej częstości o 35 cm^{-1} w stosunku do odpowiadającego mu pasma na widmie IR Cyd. Grupy karbonylowe w dwóch nukleozydach Cyd i ϵCyd uczestniczą w mezomerii laktamowej lub imino-enamino-laktamowej, ale ponieważ rozdzielenie ładunku w ϵCyd jest mniejsze, dlatego wiązanie C=O jest krótsze w ϵCyd i w konsekwencji drgania walencyjne $\nu_{\text{C=O}}$ są przesunięte do wyższych częstości. Grupa laktamowa nie jest skoniugowana z drugim chromoforem obecnym w ϵCyd , tzn. z systemem trzech skoniugowanych wiązań podwójnych. Ten chromofor jest zaznaczony na widmie IR ϵCyd przez dwa pasma 1615 i 1545 cm^{-1} (widmo nr 3). Podobnie bardzo duże zmiany wprowadza protonowanie ϵCyd , chociaż różne od tych, które obserwujemy w protonowanej Cyd. Podobieństwa koncentrują się w częstościach drgań grupy karbonylowej, która w obu kationach posiada drgania walencyjne przesunięte w stronę krótszych długości fal i tak dla drgań $\nu_{\text{C=O}}$ w $\epsilon\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot\text{Cl}^-$ częstość wynosi 1720 cm^{-1} (widmo nr 4), a dla $\nu_{\text{C=O}}$ w $\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot\text{Cl}^-$ częstość wynosi 1710 cm^{-1} . Wiązanie podwójne z mostka etenowego C=C nie jest skoniugowane z innym i absorbuje przy 1630 cm^{-1} .

W celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...

W celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...

W celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...

W celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...
 w celu wywołania...

Rejon drgań rozciągających wiązań C-H występujących we fragmentach heterocyklicznych zasad 3200-3000 cm^{-1} i w częściach cukrowych 3000-2800 cm^{-1}

Na widmach IR preparatów O,N deuterowanych nukleozydów można w rejonie 3200-2800 cm^{-1} wyróżnić dwa kompleksy pasm oddzielone od siebie głębokim minimum przy ok. 3000 cm^{-1} . Ostre pasma zlokalizowane przy wyższej częstotliwości pochodzą od drgań walencyjnych $\nu\text{C-H}$ fragmentów zasad heterocyklicznych. Atomy węgla występują tu w hybrydyzacji sp^2 . Drugi zespół drgań pojawiający się przy niższych częstotliwościach 3000-2800 cm^{-1} związany jest z drganiami walencyjnymi $\nu\text{C-H}$ fragmentów cukrowych. Węgiel posiada tu hybrydyzację sp^3 . We fragmentach zasad heterocyklicznych w przypadku pary Cyd i $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ występują dwa wiązania C-H (przy atomach węgla C5 i C6), więc można się spodziewać dwóch pasm absorpcji. Zaś w przypadku ϵCyd i $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ występują cztery wiązania C-H (przy atomach węgla C5, C6, C7 i C8), czyli można oczekiwać czterech pasm absorpcji.

W widmie IR Cyd (widmo nr 1) występuje tylko jedno szerokie pasmo absorpcji z maksimum przy 3080 cm^{-1} . Na podstawie danych rentgenograficznych wnioskuję, że endocykliczne wiązania we fragmencie zasady heterocyklicznej w kryształach Cyd są uśrednione (z wyjątkiem wiązania N1-C2), co może powodować uśrednienie drgań dwóch wiązań C-H do jednego pasma absorpcji na widmie IR Cyd . Fakt, że oba wiązania C-H posiadają jedno pasmo absorpcji, może być także spowodowany istnieniem słabego wewnątrzcząsteczkowego "wiązania" wodorowego między C6-H...O5'.

Widmo IR preparatu 0,4 wodorowego, w którym
w zakresie 3000-2800 cm^{-1} widoczne są pasma
wibracji rozciągających wiązania C-H w grupach

alkilowych. W obszarze 1600-1500 cm^{-1} widoczne są pasma
wibracji rozciągających wiązania C=C w grupach
niekierowniczych. W obszarze 1300-1000 cm^{-1} widoczne są pasma
wibracji rozciągających wiązania C-O w grupach
alkilowych. W obszarze 700-600 cm^{-1} widoczne są pasma
wibracji rozciągających wiązania C-H w grupach
alkilowych. W obszarze 3000-2800 cm^{-1} widoczne są pasma
wibracji rozciągających wiązania C-H w grupach
alkilowych. W obszarze 1600-1500 cm^{-1} widoczne są pasma
wibracji rozciągających wiązania C=C w grupach
niekierowniczych. W obszarze 1300-1000 cm^{-1} widoczne są pasma
wibracji rozciągających wiązania C-O w grupach
alkilowych. W obszarze 700-600 cm^{-1} widoczne są pasma
wibracji rozciągających wiązania C-H w grupach
alkilowych.

Widmo IR (widmo nr 1) wykazuje tylko jedno
główne pasmo absorpcyjne w obszarze 3000-2800 cm^{-1} . Na pod-
stawie danych rentgenograficznych wnioskując, że endocytynowa
substancja ma strukturę zasadniczo heterocykliczną w kryształach C₂₀
z udziałem 12 węgla wiązania N-C(=O), co może powołać
do określenia drugiego wiązania C-N do tegoż pasma absorpcyjnego.
Widmo IR C-H wykazuje, że dwa wiązania C-H posiadają jedno
główne pasmo absorpcyjne, które było także powoływane istnieniem związku
węgla i azotu wodorowego "wiazania".

C₂₀H₁₂N₂O₂

W preparacie O,N deuterowanym cytydyny wprowadzono także deuter na miejsce atomu wodoru przy atomie węgla C5. Na widmie IR tego preparatu obserwujemy wyraźne zmniejszenie intensywności pasma absorpcji przy 3080 cm^{-1} . Na widmie IR preparatu $\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot\text{Cl}^-$ występują dwa dobrze rozdzielone ostre pasma przy 3120 cm^{-1} i przy 3060 cm^{-1} (widmo nr 2).

Z analizy struktury elektronowej protonowanej Cyd wnioskujemy, że pierwsze z wyżej wymienionych pasm pochodzi od drgań walencyjnych $\nu\text{C5-H}$, ponieważ atom węgla C5 jest bliżej ładunku dodatniego, który jest rozprzestrzeniony na atomach azotu N3; N4 niż atom węgla C6. Dowodem na to jest widmo IR preparatu $^2\text{H}_5\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot\text{Cl}^-$, w którym oprócz wymiany atomów wodoru przy atomach O,N na deuter wprowadzono również atom deuteru w miejsce atomu wodoru przy atomie węgla C5. Pasma absorpcji, które było zlokalizowane przy 3120 cm^{-1} uległo bardzo wyraźnemu zmniejszeniu (widmo nr 2). W widmie IR ϵCyd obserwujemy cztery pasma absorpcji pochodzące od drgań walencyjnych czterech wiązań $\nu\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$. Występują one przy następujących liczbach falowych: 3150 cm^{-1} , 3105 cm^{-1} , 3085 cm^{-1} , 3070 cm^{-1} (widmo nr 3).

Protonowanie ϵCyd wprowadza duże zmiany na widmie IR preparatu $\epsilon\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot\text{Cl}^-$; w rezultacie otrzymuje się cztery rozdzielone pasma wywodzące się od drgań walencyjnych $\nu\text{C-H}$ przy następujących częstościach: 3200 cm^{-1} , 3150 cm^{-1} , 3120 cm^{-1} , 3075 cm^{-1} . Dwa pierwsze pasma przy wyższej częstości pochodzą od drgań walencyjnych $\nu\text{C8-H}$ i $\nu\text{C7-H}$, a pozostałe dwa drgania walencyjne to $\nu\text{C5-H}$ i $\nu\text{C6-H}$ (widmo nr 4).

Wzrostki 0,1 M deuterowanego, czystego roztworu w 10%
detergencie w wodzie, w której rozpuszczone są w ilości
IR tego preparatu obserwowano wyraźne zmiany w porównaniu z
preparatem apocynin przy 3000 cm⁻¹. W widmie IR preparatu
D₂O⁺·Cl⁻ występuje dwa dobre punkty charakterystyczne
3150 cm⁻¹ i przy 3050 cm⁻¹ (widmo nr 2).
I analiza struktury, przeprowadzona porównaniem widm
wyciekłych, ze pierwiastkami i widłami w celu wyznaczenia
długości wiązanych w C-H, potwierdziła dane widm IR.
Istotną różnicą jest, że w preparacie, który jest rozpuszczony w
roztworze H₂O nie obserwuje się. Rozwiązanie w 10% w 10%
preparatu D₂O⁺·Cl⁻ w wodzie ciężkiej, w której rozpuszczone
przy stężeniu 0,1 M, nie obserwuje się wyraźnych zmian w
widmie atomowym wody przy stężeniu 10%.
Widmo IR preparatu przy 3150 cm⁻¹ i przy 3050 cm⁻¹
widmo IR preparatu (widmo nr 2). W widmie IR preparatu
całkowicie pasuje do struktury podanej na przedmiejscu.
Zestawienie widm IR H₂O⁺·Cl⁻ i H₂O⁺·Cl⁻ w celu wyznaczenia
liczby falowej: 3150 cm⁻¹, 3050 cm⁻¹, 3000 cm⁻¹, 2950 cm⁻¹
(widmo nr 2).
Przebiegiem było wyznaczenie długości wiązanych w H₂O⁺·Cl⁻
przy 3150 cm⁻¹ i 3050 cm⁻¹ w celu wyznaczenia
długości wiązanych w H₂O⁺·Cl⁻ i 3050 cm⁻¹, 3000 cm⁻¹,
3000 cm⁻¹. Dwa pierwiastki pasują przy wyznaczeniu, co jest
długości wiązanych w H₂O⁺·Cl⁻ i 3050 cm⁻¹, 3000 cm⁻¹,
walcynylo to w H₂O⁺·Cl⁻ (widmo nr 2).

Dosyć duże przesunięcie pasm pochodzących od drgań wiązań C-H z mostka etenowego w stronę wyższych częstości można wyjaśnić tym, że wiązanie C7=C8 posiada charakter izolowanego wiązania podwójnego oraz występuje efekt indukcyjny; na obu atomach azotu N3 i N4 zlokalizowany jest cząstkowy ładunek dodatni.

Synteza preparatu $\epsilon\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ dodatkowo selektywnie deuterowanego w pozycji C8 w mostku etenowym wykazała, że na widmie IR pasmo występujące przy 3200 cm^{-1} bardzo znacznie zmniejsza intensywność, czyli stąd można wyciągnąć wniosek, że pochodzi ono od drgania $\nu\text{C8-H}$. Pasmo przy 3070 cm^{-1} przypisujemy drganiom $\nu\text{C6-H}$, a przy 3120 cm^{-1} drganiom $\nu\text{C5-H}$. Do takiego przypisania poszczególnych pasm upoważniają mnie dane z analizy rentgenograficznej dotyczące bliskiego kontaktu C6-H...O5', występującego w cząsteczce $\epsilon\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot\text{Cl}^-$.

Przeprowadzono również reakcję selektywnego deuterowania soli ϵCyd dodatkowo w pozycji C5. Na widmie IR $^2\text{H}^5\epsilon\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot\text{Cl}^-$ nie występuje pasmo przy częstotliwości 3120 cm^{-1} , czyli należy ono do drgań $\nu\text{C5-H}$.

Drgania walencyjne $\nu\text{C-H}$ części cukrowej

We wszystkich badanych związkach występuje ta sama liczba wiązań C-H we fragmencie cukrowym. Jest ich w sumie 6. Bardzo trudno jest przewidywać zmiany w pasmach absorpcji drgań walencyjnych $\nu\text{C-H}$ części cukrowej, ponieważ protonowanie czy wprowadzenie mostka etenowego nie obejmuje bezpośrednio reszty cukrowej nukleozydu.

1948

1. The first part of the report deals with the general situation in the country. It is a very interesting and detailed account of the political and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the country.

2. The second part of the report deals with the specific situation in the city. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the city.

3. The third part of the report deals with the specific situation in the district. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the district.

4. The fourth part of the report deals with the specific situation in the county. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the county.

5. The fifth part of the report deals with the specific situation in the state. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the state.

6. The sixth part of the report deals with the specific situation in the nation. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the nation.

7. The seventh part of the report deals with the specific situation in the world. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the world.

8. The eighth part of the report deals with the specific situation in the universe. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the universe.

9. The ninth part of the report deals with the specific situation in the galaxy. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the galaxy.

10. The tenth part of the report deals with the specific situation in the universe. It is a very detailed account of the social and economic conditions. The author has done a great deal of research and has gathered a wealth of material. The report is well written and is a valuable contribution to the study of the universe.

Przegląd rejonu drgań $\nu_{C_{sp^3}-H}$ w części cukrowej pokazuje, że nie ma prostej korelacji między konformacją pierścienia cukrowego a położeniem pasm absorpcji pochodzących od drgań walencyjnych ν_{C-H} fragmentu cukrowego.

Wstępna analiza porównawcza widm IR badanych związków w tym rejonie, w którym występują drgania ν_{C-H} reszt cukrowych zachęca do otrzymania preparatów selektywnie deuterowanych np. w grupie metylenowej $C5'-H_2$ i przy atomie węgla $C1'$, gdyż wtedy można by poszczególne drgania skorelować z konformacją pierścienia cukrowego i konformacją łańcucha bocznego $C5'H_2-O5'H$.

17 April 1954

Dear Mr. [Name]

Thank you for your letter of [Date]

concerning [Subject]

and for the information

you have provided.

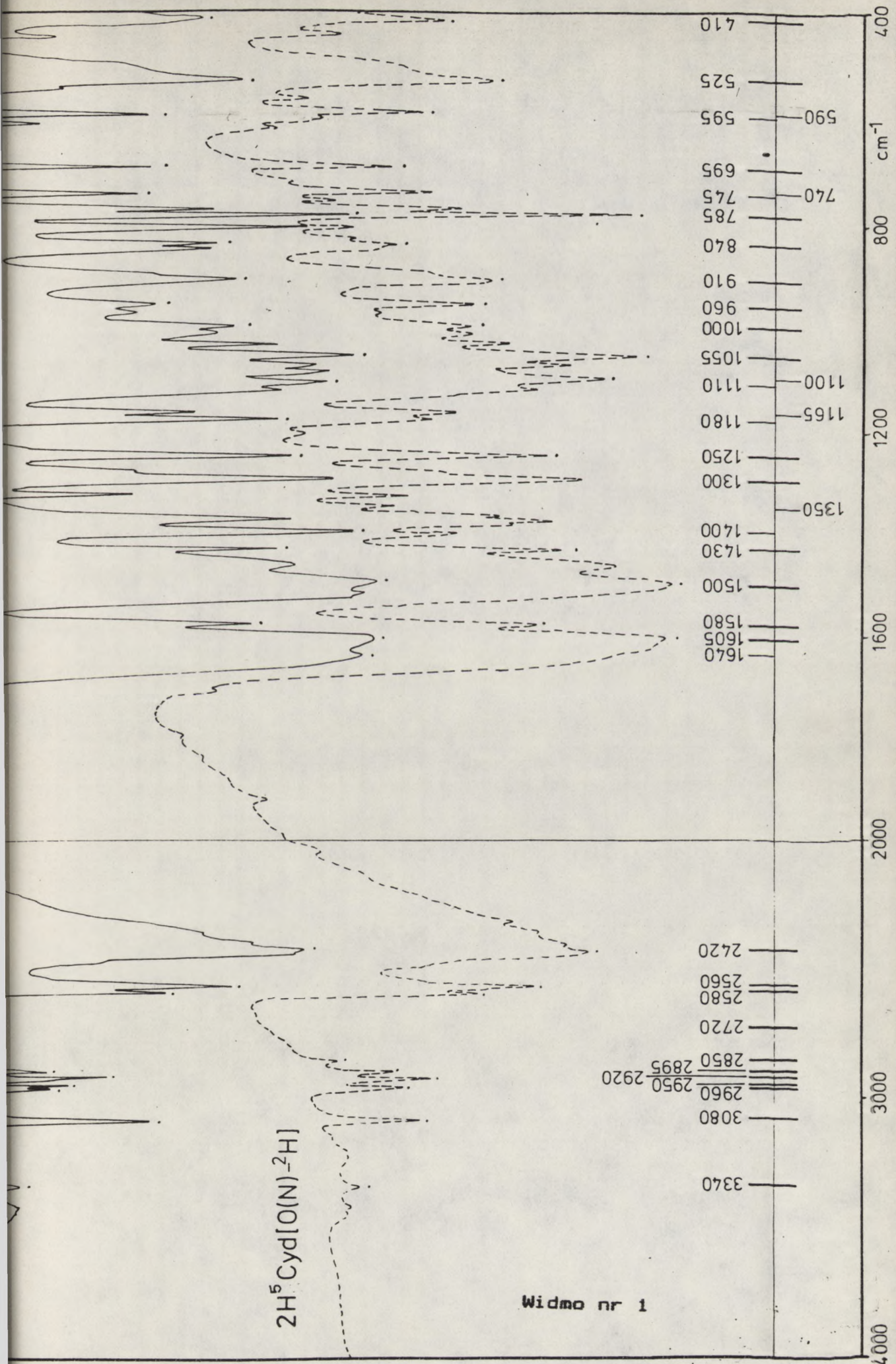
I am sorry that I cannot

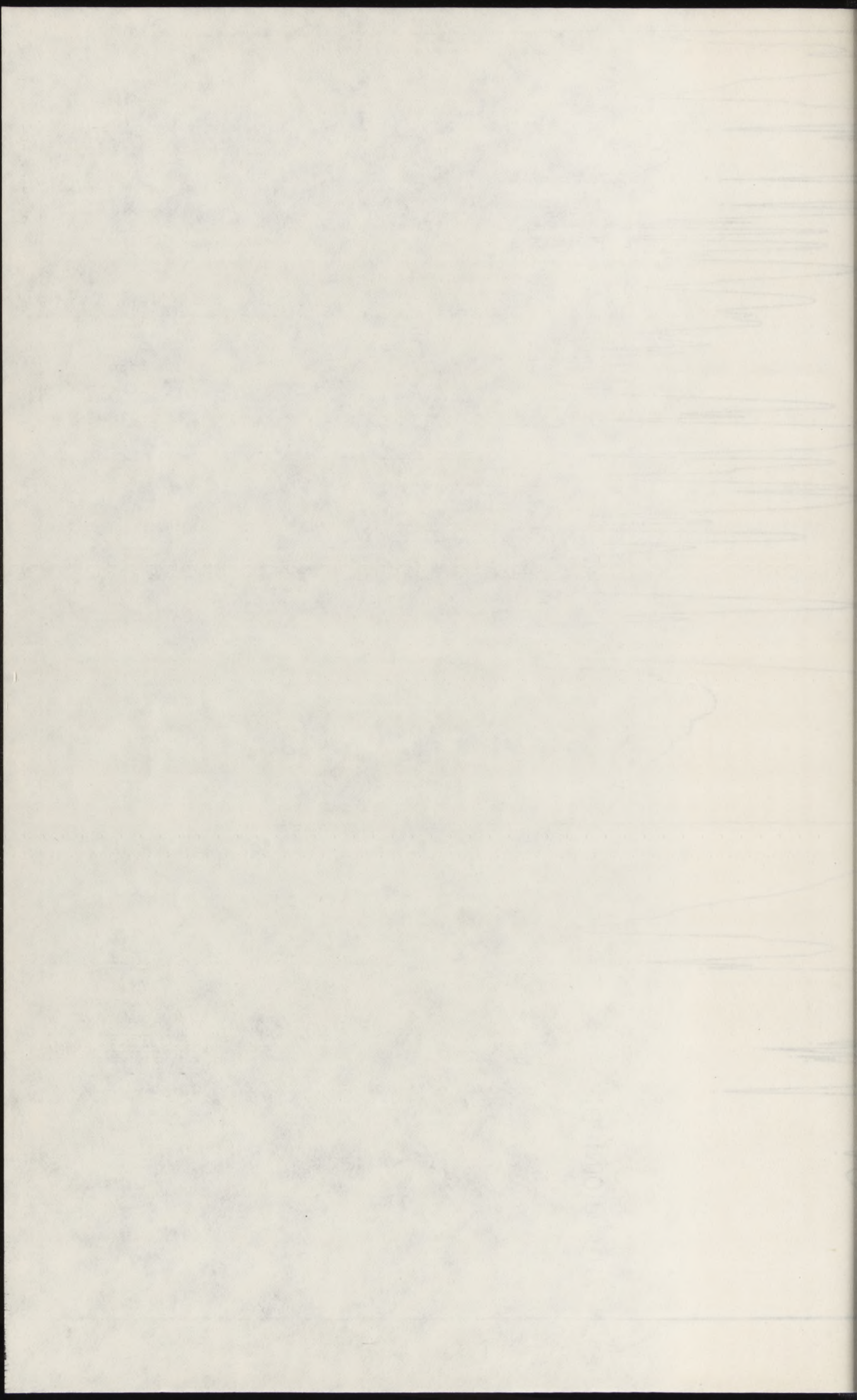
reply more fully at this

time.

Very truly yours,

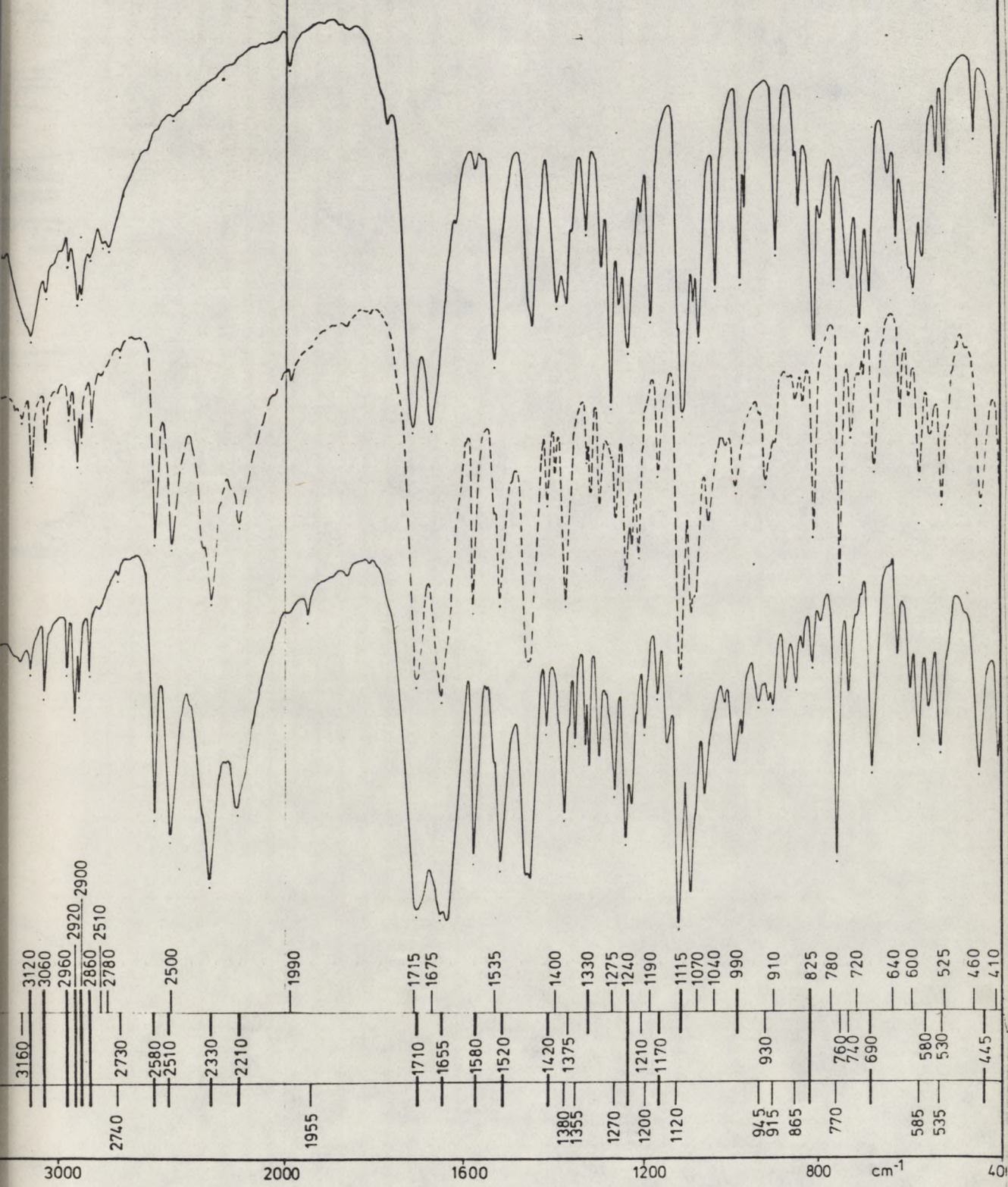
[Signature]





FLUOROLUB

NUJOL



- 3160
- 3120
- 3060
- 2960
- 2920
- 2900
- 2860
- 2780
- 2740
- 2730
- 2580
- 2510
- 2500
- 2330
- 2210
- 1990
- 1955
- 1715
- 1710
- 1675
- 1655
- 1580
- 1535
- 1520
- 1420
- 1400
- 1380
- 1375
- 1355
- 1330
- 1275
- 1240
- 1210
- 1200
- 1190
- 1170
- 1120
- 1115
- 1070
- 1040
- 990
- 945
- 930
- 915
- 910
- 865
- 825
- 780
- 770
- 760
- 740
- 720
- 690
- 640
- 600
- 585
- 580
- 535
- 530
- 525
- 460
- 445
- 410

Widmo nr 2

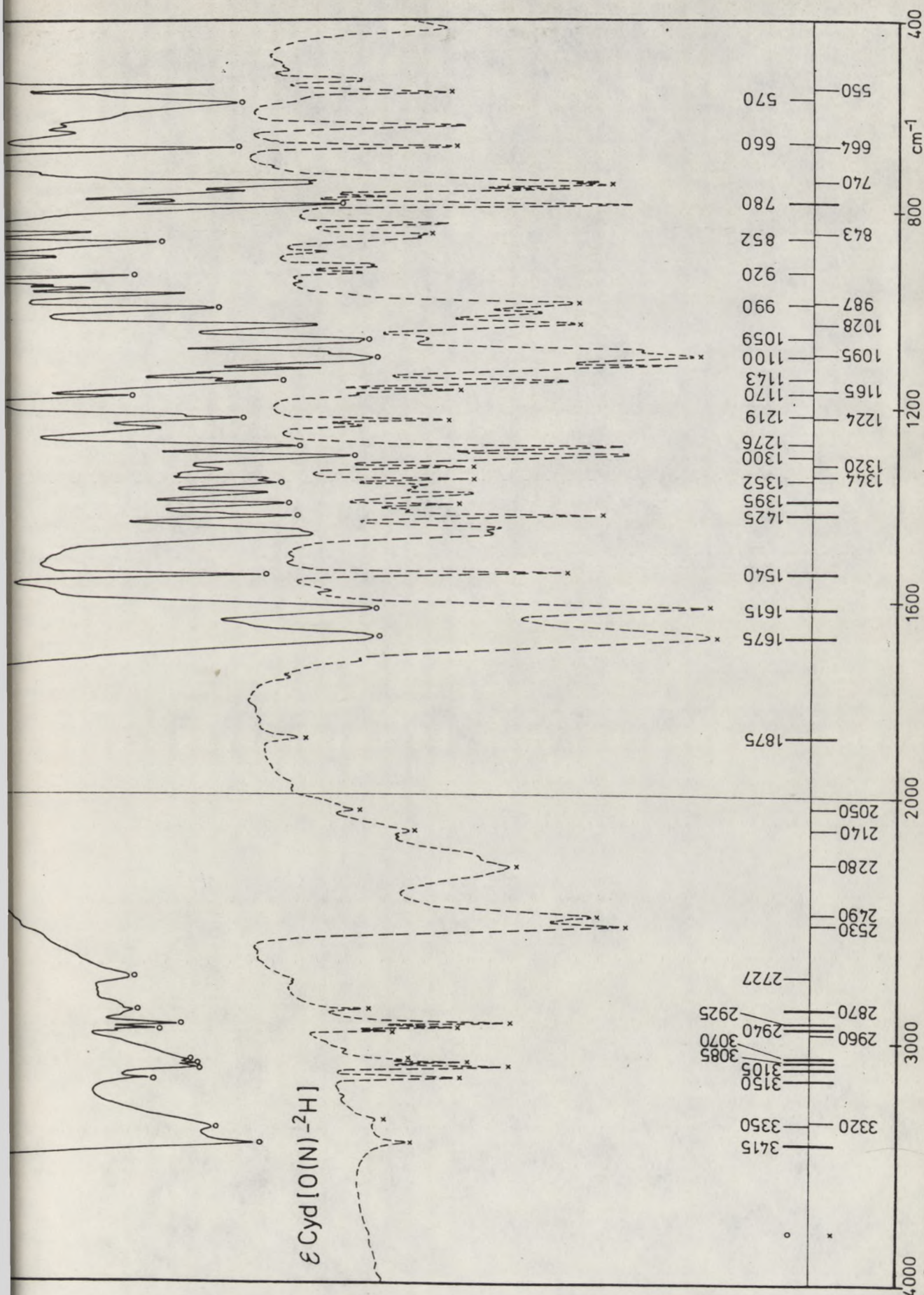


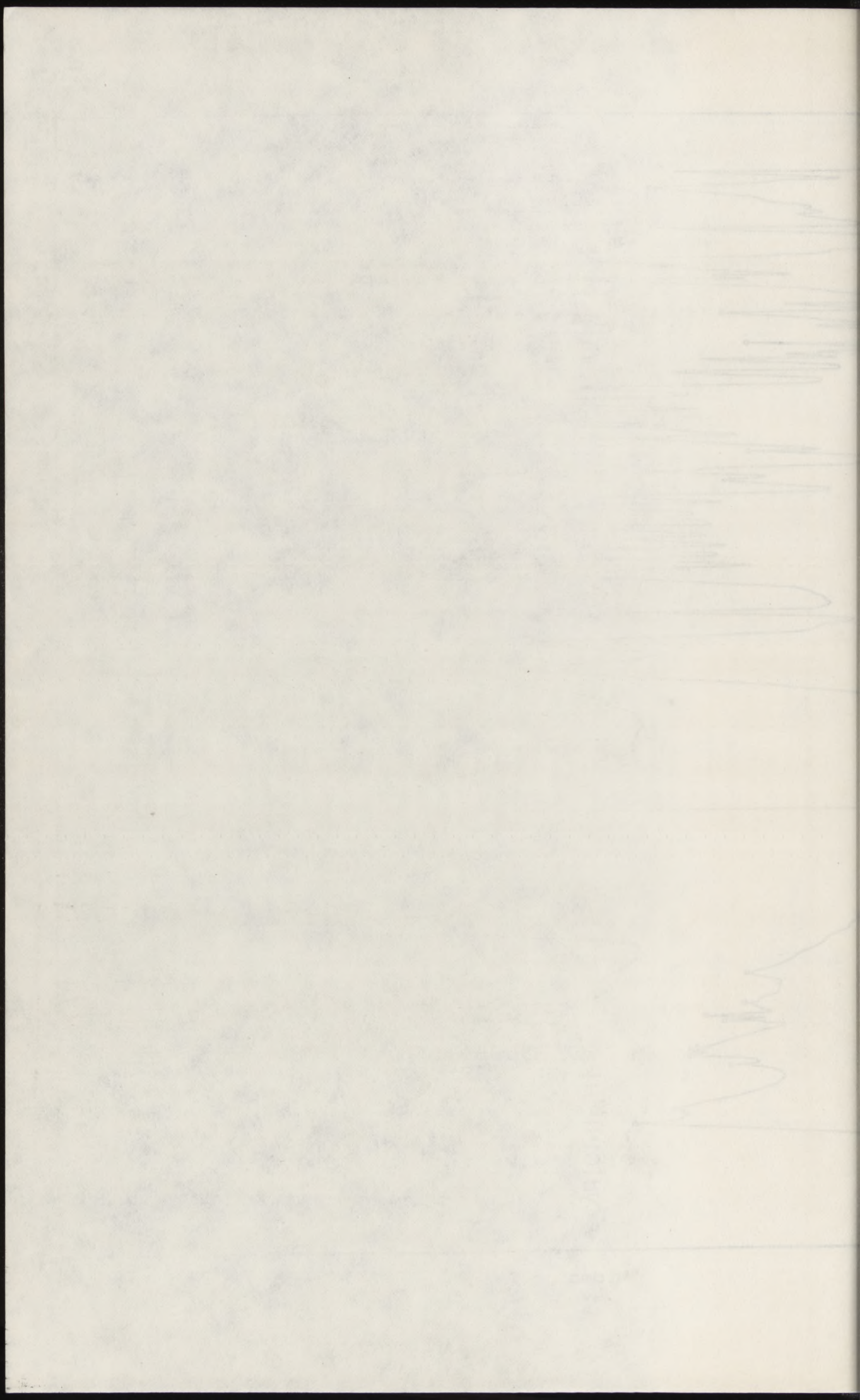
2700	2700	2700	2700	2700	2700	2700	2700	2700	2700
2800	2800	2800	2800	2800	2800	2800	2800	2800	2800
2900	2900	2900	2900	2900	2900	2900	2900	2900	2900
3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000
3100	3100	3100	3100	3100	3100	3100	3100	3100	3100
3200	3200	3200	3200	3200	3200	3200	3200	3200	3200
3300	3300	3300	3300	3300	3300	3300	3300	3300	3300
3400	3400	3400	3400	3400	3400	3400	3400	3400	3400
3500	3500	3500	3500	3500	3500	3500	3500	3500	3500
3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600
3700	3700	3700	3700	3700	3700	3700	3700	3700	3700
3800	3800	3800	3800	3800	3800	3800	3800	3800	3800
3900	3900	3900	3900	3900	3900	3900	3900	3900	3900
4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000

Widmo nr 3

67

ϵ Cyd [O(N)⁻²H]

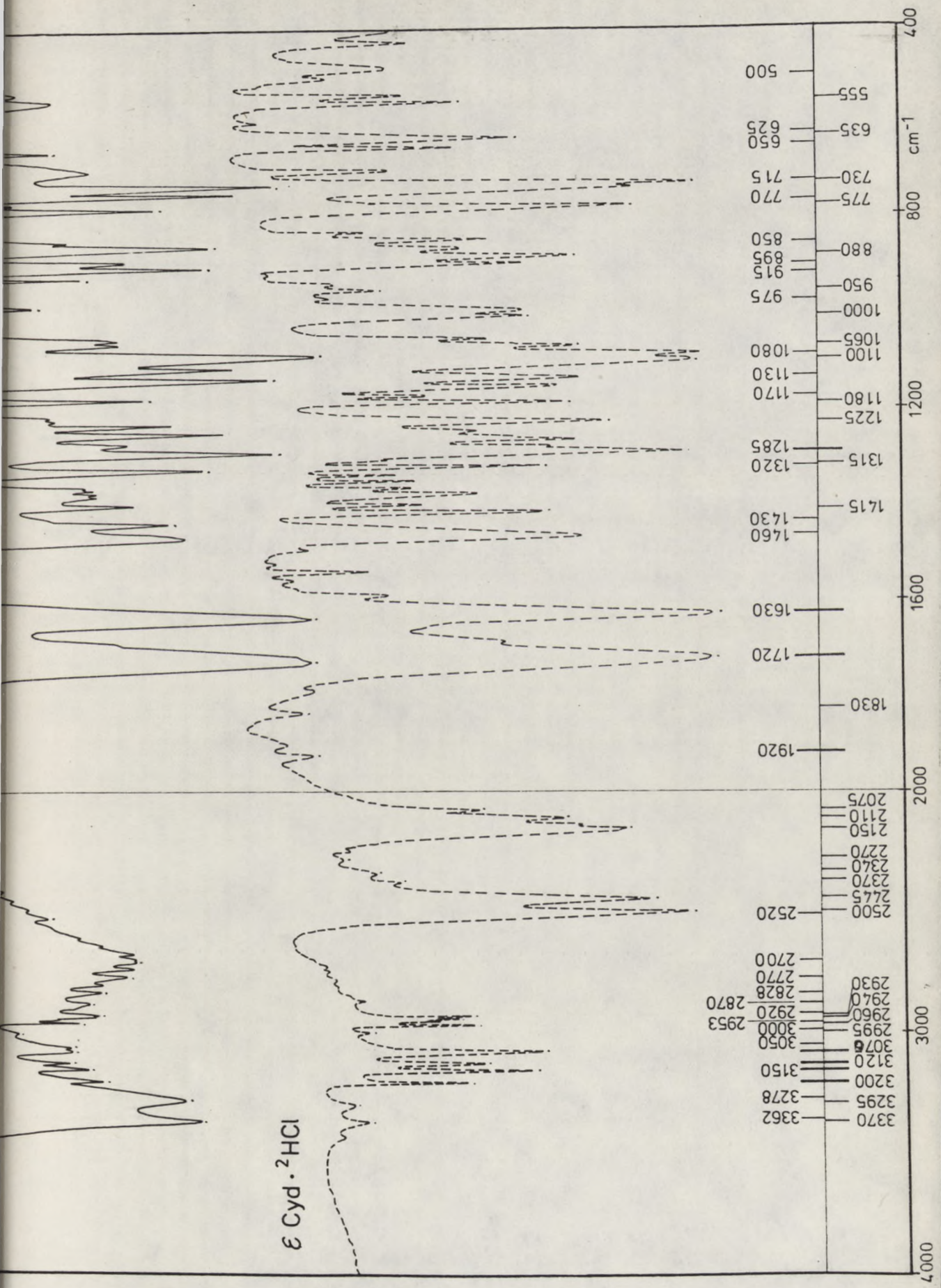


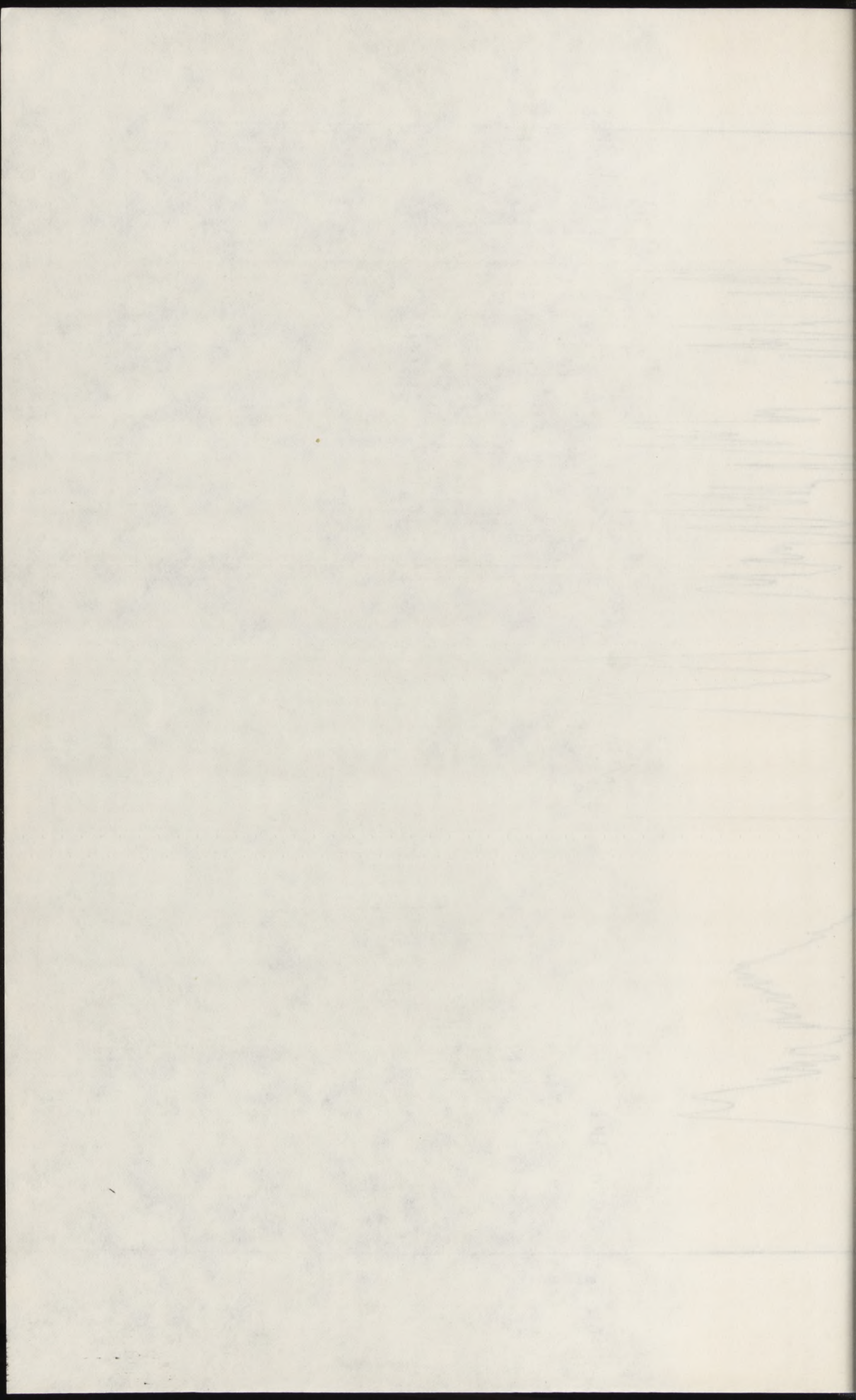


ϵ Cyd \cdot 2HCl

Widmo nr 4

OB



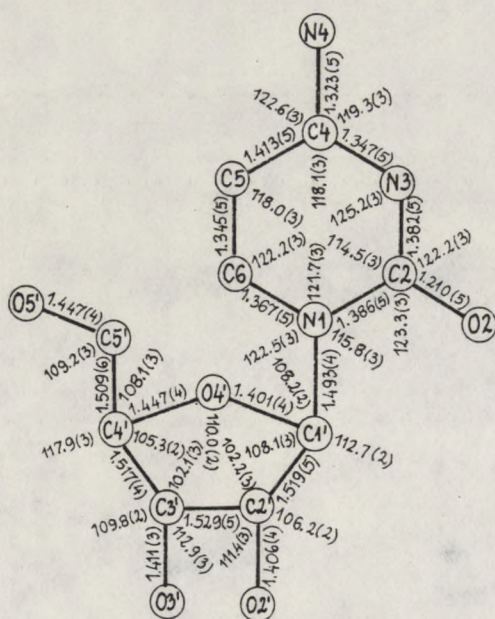


IV.4. Wpływ przeciwionów NO_3^- i H_2PO_4^- na konformację protonowanego kationu CydH^+ – wyniki wcześniejsze

Postaram się teraz odpowiedzieć na pytanie czy, a o ile tak, to jaki wpływ na konformację i strukturę elektronową protonowanych nukleozydów wywiera różny przeciwion.

Zajmę się omówieniem cytydyny protonowanej kwasem azotowym czyli $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$, którego struktura monokryształu została rozwiązana na drodze rentgenograficznej [107]. Anion azotanowy NO_3^- stosunkowo rzadko występuje w jonowych strukturach organicznych, stąd niezbyt dużo wiemy o jego zdolnościach asocjacyjnych, które muszą być istotnie inne od anionu chlorkowego. Płaska struktura i delokalizacja ładunku ujemnego na trzy atomy tlenu stwarza możliwości dimeryzacji anionu NO_3^- z odpowiednio usytuowanymi grupami protonodonorowymi części kationowej.

Długości wiązań i kąty walencyjne w kationie cytydyniowym ze soli azotanowej przedstawiono na rysunku 15.



Rys. 15

IV.8. Wzrost i rozwój w organizmie człowieka
 Kształtowanie się układu krążenia

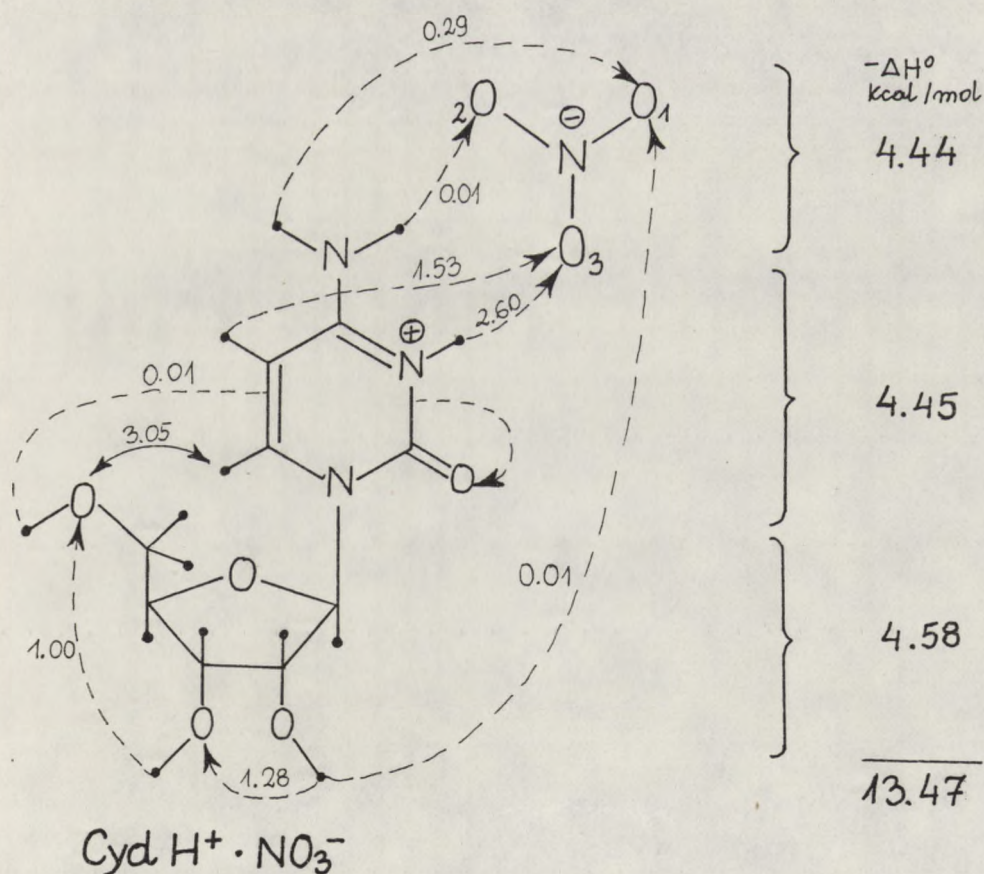
Podstawą jest tutaj odpowiedź na pytanie, jak i dlaczego kształtują się i ewoluują różne formy i typy naczyń krwionośnych w miarę rozwoju organizmu. Istotną rolę w tym procesie odgrywa przede wszystkim rozwój i różnicowanie się komórek i tkanek, które tworzą ścianę naczyń. Wzrost naczyń jest wynikiem ich podziału i przemieszczania się. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich rozciągania i zmiany kształtu. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich połączenia się z innymi naczyniami. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich rozgałęziania się. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmniejszania się. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zanikania. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich przekształcania się w inne typy naczyń. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany koloru. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany grubości ścianki. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany elastyczności. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany przewodności. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany przepływu krwi. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany ciśnienia krwi. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany temperatury. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany pH. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości tlenu. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości dwutlenku węgla. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości innych substancji. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości wody. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości elektrolitów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości białek. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości cukrów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości kwasów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości zasad. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości soli. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości innych substancji. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości wody. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości elektrolitów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości białek. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości cukrów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości kwasów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości zasad. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości soli. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości innych substancji.

Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości wody. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości elektrolitów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości białek. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości cukrów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości kwasów. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości zasad. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości soli. Wzrost naczyń jest również wynikiem ich zmiany zawartości innych substancji.



Fig. 12

Porównanie tych danych z danymi uzyskanymi dla kationu cytydyniowego soli chlorowodorkowej wykazuje, że nie ma wyraźnych różnic w wymiarach długości wiązań i w wartościach kątów części cytozynowej i na tej podstawie zakładam, że struktura elektronowa kationu cytydyniowego w $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ winna być taka sama lub bardzo podobna do tej zaproponowanej wcześniej dla kationu CydH^+ w soli chlorowodorkowej. Inna jest wartość kąta torsyjnego χ ($17,0^\circ$) wiązania glikozydowego w $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ od tej, którą obserwuje się w $\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$ ($\chi = 45,7^\circ$). Obie te wartości, mimo że różniące się o blisko 30° , mieszczą się w zakresie konformacji "anti".



P	ν_m	γ	χ
3'endo 3T ₂		g ⁺	anti
12.7°	35.4°	53.6°	17.0°

Rys. 16

W tym celu należy przede wszystkim
wykonać badania laboratoryjne
dotyczące właściwości mechanicznych
i fizycznych materiału. W tym celu
należy wykonać badania na próbkach
materiału w postaci prętów i płyt
z uwzględnieniem warunków eksploatacyjnych.
Ważnym jest również wykonanie badań
na wytrzymałość zmęczeniową materiału
przy różnych amplitudach obciążenia
i częstościach. Wyniki tych badań
będą służyły do wyznaczenia granicy
wytrzymałości zmęczeniowej materiału
i do wyznaczenia czasu życia konstrukcji
z tego materiału.



Fakt ten jest prawdopodobnie powszechny w nukleozydach, w których występują różnice w konformacjach cząsteczkowych i w oddziaływaniach międzycząsteczkowych, nie znamy jednak dotąd przyczyn, które powodują tak znaczne różnice w wartościach kątów torsyjnych χ ("anti").

Na rysunku 16 przedstawiono schematycznie system wiązań wodorowych w soli azotanowej cytydyny jak również w tabeli podano wartości czterech parametrów Altony.

Pierścień cukrowy w $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ posiada konformację 3'endo 2'egzo (3T_2). Konformacja pierścienia cukrowego jest charakteryzowana przez fazowy kąt pseudorotacji P , który wynosi $12,7^\circ$ i amplitudę maksymalnego pofałdowania ν_m równą $35,4^\circ$. Kąt torsyjny wokół egzocyklicznego wiązania $\text{C4}'\text{-C5}'$ γ wynosi $53,6^\circ$, co oznacza, że jest preferowana konformacja g^+ (+sc). Kąt torsyjny wiązania glikozydowego χ wynosi $17,0^\circ$, czyli wartość jego mieści się w zakresie "anti".

Konformacja pierścienia cukrowego w azotanie cytydyny $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ jest wyraźnie inna od obserwowanej w chlorowodoru cytydyny $\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$, natomiast jest bardzo podobna do tej, która charakteryzuje wolną zasadę Cyd .

Pierścień cukrowy w cytydynie występuje w konformacji 3'endo (3T_2). P wynosi $37,9^\circ$, a ν_m ma wartość $37,9^\circ$. Kąt torsyjny dla wiązania $\text{C4}'\text{-C5}'$ γ wynosi $47,1^\circ$ i przyjmuje konformację g^+ , a kąt torsyjny χ przyjmuje wartość $18,4^\circ$ i mieści się w zakresie "anti".

W obu związkach tzn. w Cyd i $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ obserwuje się wewnątrzcząsteczkowe "wiązanie" wodorowe $\text{C6-H} \dots \text{O5}'$.

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

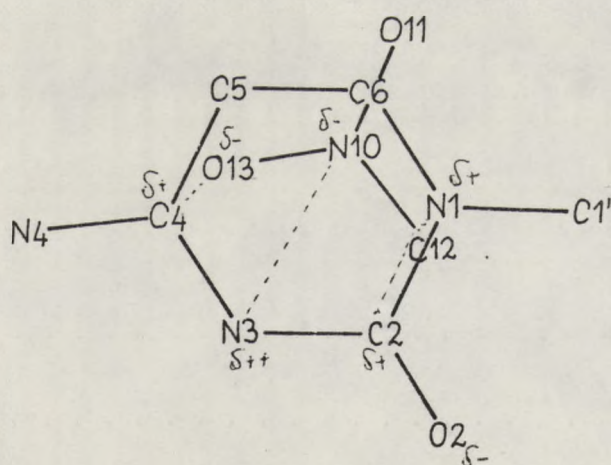
...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

Anion azotanowy w kryształach $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ znajduje się nad kationem cytydiniowym w odległości 3,2 Å i pokrywa się z regionem C4-C5-C6-N1 kationu cytydiniowego. W efekcie powstaje "para jonowa" na skutek elektrostatycznego przyciągania między cząstkowymi ładunkami ujemnymi anionu NO_3^- zlokalizowanymi na N10, O12 i O13 oraz cząstkowymi ładunkami dodatnimi kationu cytozyniowego zlokalizowanymi na N1, N3, C2 i C4 - co w uproszczony sposób przedstawia rysunek 17.



Rys. 17

Anion azotanowy w kryształach $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2 \cdot \text{NO}_3^-$ znajduje się nad
 kationem cytrydowym w odległości 2,2 Å i pokrywa się z re-
 gionem C4-C5-C6-N6 kationu cytrydowego. W etapie powstania
 "para jonowa" na skutek elektrostatycznego przyciągnięcia między
 cząsteczkami kationu NO_3^- i kationem cytrydowym, na
 D10, D12 i D13 oraz cząsteczkami redukcyjnymi dodatnimi kationu
 cytrydowego lokalizowanymi na N1, N2, C2 i C4 - co w
 rozstrzygnięciu sprzeczności przedstawia rysunek 17.



Rys. 17

Sieć wiązań wodorowych w $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ (TABELA 9)

D-H...A	$-\Delta H^0$ kcal/mol
wiązania międzycząsteczkowe	
N3-H3...O13	2,61
N4-H'...O11	0,29
N4-H"...O12	0,01
O2'-H...O11	0,01
O3'-H...O5'	1,00
O5'-H...O2	0,01
C5-H...O13	1,53
"wiązania" wewnątrzcząsteczkowe	
C6-H...O5'	3,05
O2'-H...O3'	1,28

Najsilniejszym wiązaniem wodorowym jest wiązanie N3-H...
...O13. Grupa hydroksylowa O2'-H jest protonodonorem i tworzy
rozgałęzione wiązania wodorowe, z których jedno jest między-
cząsteczkowym wiązaniem wodorowym O2'-H...O11, a drugie jest
wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym O2'-H...O3'.

Podobne wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe O2'-H...O3'
jest obserwowane w $\text{sAdoH}^+ \cdot \text{Cl}^-$, ale pierścień cukrowy występuje
w tej cząsteczce w konformacji 2'endo (2T_3).

W krystalicznym azotanie cytydyny występują także dwa
"wiązania" wodorowe C-H...O z udziałem atomów wodoru H5 i H6.
Jedno z tych wiązań C6-H...O5' to wewnątrzcząsteczkowe
"wiązanie" wodorowe, bardzo podobne do obserwowanego w Cyd.

Dla lepszego zbadania wpływu przeciwanionu na konformację
i strukturę elektronową protonowanych nukleozydów otrzymałam

10-11-1918
10-12-1918
10-13-1918
10-14-1918
10-15-1918
10-16-1918
10-17-1918
10-18-1918
10-19-1918
10-20-1918
10-21-1918
10-22-1918
10-23-1918
10-24-1918
10-25-1918
10-26-1918
10-27-1918
10-28-1918
10-29-1918
10-30-1918
10-31-1918

Faint, illegible text covering the lower half of the page, possibly bleed-through from the reverse side.

również fosforan cytydyny $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$. Otrzymałam także O,N deuterowane analogi fosforanu i azotanu cytydyny oraz ich specyficzne deuterowane sole w pozycji $\text{C5-}^2\text{H}$ (widmo nr 7).

W widmach IR tych preparatów (widmo nr 6,7) w zakresie $2800\text{--}1900\text{ cm}^{-1}$, gdzie występują drgania walencyjne wiązań $\nu\text{N-}^2\text{H}$ i $\nu\text{O-}^2\text{H}$ można zaobserwować różnice, co świadczy o różnych systemach wiązań wodorowych w omawianych dwóch solach: azotanie i fosforanie cytydyny.

W rejonie $3200\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, gdzie obserwuje się drgania walencyjne wiązań $\nu\text{C-H}$ w azotanie cytydyny są widoczne dwa nakładające się pasma przy 3085 cm^{-1} (dla $\nu\text{C5-H}$) i 3080 cm^{-1} (dla $\nu\text{C6-H}$). Takie przypisanie pasm jest na pewno prawidłowe, co wynika z widma IR $^2\text{H}^5\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$, na którym pasmo przy 3085 cm^{-1} nie występuje.

W fosforanie cytydyny $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w rejonie $3200\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ występują również dwa blisko położone pasma, tym razem pasmo przy 3080 cm^{-1} odpowiada drganiom $\nu\text{C5-H}$, a przy 3070 cm^{-1} drganiom $\nu\text{C6-H}$.

W zakresie $1750\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ dla drgań rozciągających wiązań podwójnych nie obserwuje się większych zmian z wyjątkiem różnicy dla pasma odpowiedzialnego za drgania grupy karbonylowej C=O . I tak w $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ drganie to występuje przy 1685 cm^{-1} , a w $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ drgania grupy karbonylowej występują przy 1700 cm^{-1} . Różnica ta może wynikać stąd, że w azotanie cytydyny tlen karbonylowy jest protonoakceptorem dla atomu wodoru z grupy hydroksylowej O5'-H (O5'-H...O2) (patrz widma 6 i 7).

rozmiarkowane do wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania. W tym celu wykorzystano technikę skanowania w trybie skanowania. W tym celu wykorzystano technikę skanowania w trybie skanowania.

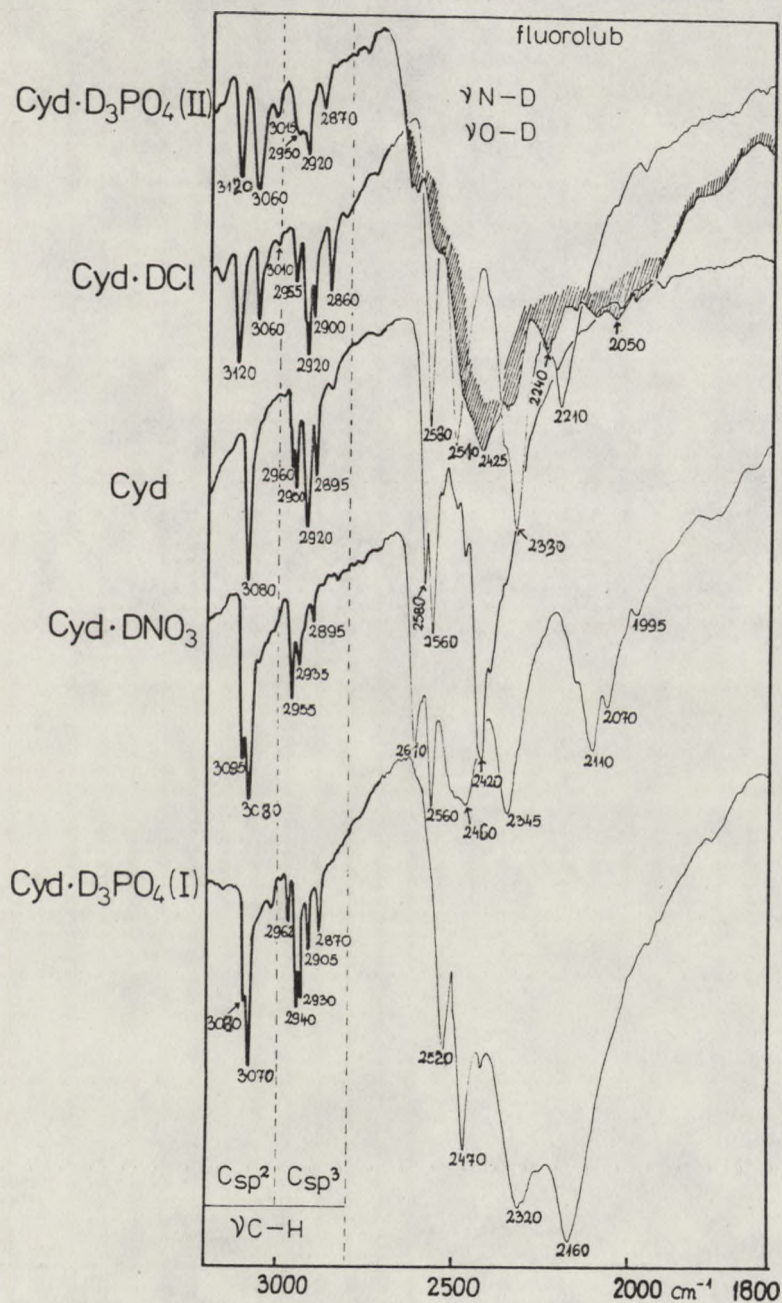
W tabeli 1 przedstawiono dane dotyczące wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania. W tabeli 1 przedstawiono dane dotyczące wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania.

W tabeli 2 przedstawiono dane dotyczące wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania. W tabeli 2 przedstawiono dane dotyczące wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania.

W tabeli 3 przedstawiono dane dotyczące wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania. W tabeli 3 przedstawiono dane dotyczące wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania.

W tabeli 4 przedstawiono dane dotyczące wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania. W tabeli 4 przedstawiono dane dotyczące wyznaczenia C_2H_5^+ i C_2H_4^+ w trybie skanowania.

Na widmie (nr 5) porównuję O,N deuterowane preparaty azotanu i fosforanu cytydyny z O,N deuterowanymi preparatami: cytydyny i chlorowodorku cytydyny.



Widmo nr 5

Widma IR $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ i $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ są wyraźnie inne od widma $\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$ w rejonie drgań rozciągających $\nu_{\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H}}$, ale są one podobne do widma cytydyny w tym zakresie. Na tej podstawie

The following table shows the results of the analysis of the samples collected during the expedition to the ...

Table I

...

...

...

...

przypuszczam, że protonowany kation CydH^+ w $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ posiada wewnątrzcząsteczkowe "wiązanie" wodorowe C6-H...O5', podobnie jak wolna zasada Cyd i azotan cytydyny $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$, których istnienie postuluje analiza rentgenograficzna. Celowe w tym miejscu jest pytanie, czy moje przypuszczenie jest uzasadnione, tzn. czy postulowane wewnątrzcząsteczkowe "wiązanie" wodorowe jest istotnie związane z konformacją pierścienia cukrowego (2'endo lub 3'endo). Odpowiedź na to pytanie może dać analiza rentgenograficzna dla $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ (w tym czasie, gdy to pisałam, analiza X-ray dla fosforanu cytydyny była w toku).

Z danych X-ray dla $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ i dla Cyd wynika, że w obu monokryształach występują wewnątrzcząsteczkowe "wiązanie" wodorowe.

Podobna jest także konformacja całych cząsteczek w obu kryształach (podobne cztery parametry konformacyjne Altony). Na szczególne podkreślenie zasługuje taka sama konformacja pierścieni cukrowych w obu związkach, tzn. 3'endo (3T_2). Czyli przy przejściu $\text{Cyd} \rightarrow \text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ jest zachowana konformacja pierścienia cukrowego, podczas gdy przy przejściu $\text{Cyd} \rightarrow \text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$ pierścień cukrowy zmienia konformację z 3'endo na 2'endo, czyli zmiany w strukturze elektronowej części zasadowej wprowadzone przez protonowanie cytydyny nie mają wyraźnego wpływu na konformację pierścienia cukrowego w kationie cytydyniowym. Rolę tę spełniają przeciwaniony, co daje się zaobserwować przy porównaniu struktur Cyd , $\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$ i $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$.

Aktywności protonoakceptorowe anionów chlorkowych i azotanowych są bardzo różne, co jest prawdopodobnie związane z ich

przytoczono, że proponowano...
 do...
 podobnie jak...
 których istnienie...
 w tym miejscu...
 zaszło...
 nie...
 którego...
 do...
 czy to...
 tutaj.

3. dany...
 w...

podobnie jest...
 krystalach...
 na...
 pierścieni...
 przy...
 pierścieni...
 Cyb...
 na...
 zaskowej...
 wyrzucenie...
 katione...
 daje...

i...
 Aktywne...
 nowych...

różnymi wymiarami, różną geometrią i topografią centrów protonoakceptorowych.

Oba aniony preferują formowanie wiązań wodorowych z najbardziej aktywnym protonodorem, chociaż każdy z nich realizuje to w inny sposób, na skutek różnej geometrii tych anionów. Anion chlorkowy posiada konfigurację tetraedyczną, a anion azotanowy płaską - trygonalną.

Anion chlorkowy w $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ wiąże trzy kationy cytydyniowe wyłącznie przez trzy donory $\text{N}^+\text{-H}$, tworząc asymetryczną strukturę rozciągającą się w trzech wymiarach. Ten rodzaj oddziaływań nie zostawia fragmentom cukrowym większych możliwości do realizacji ich własnych specyficznych typów asocjacji, prawdopodobnie z przyczyn sterycznych. Stąd w $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ istnieje jedno słabe wiązanie wodorowe między fragmentami cukrowymi, w którym grupa hydroksylowa $\text{O3}'\text{-H}$ jest protonodorem, a atom tlenu z grupy hydroksylowej $\text{O2}'\text{-H}$ jest protonoakceptorem oraz wiązanie wodorowe między pierścieniem cukrowym a anionem chlorkowym, gdzie grupa $\text{O2}'\text{-H}$ jest protonodorem. Ten system heteroasocjacji powoduje zmianę konformacji fragmentu cukrowego z 3'endo do 2'endo. Ponieważ grupa hydroksylowa $\text{O5}'\text{-H}$ jest w monokryształach $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ w minimalnym stopniu uwikłana w asocjację międzycząsteczkową (tworzy tylko bardzo słabe wiązanie wodorowe z atomem tlenu grupy hydroksylowej $\text{O3}'\text{-H}$), być może jest za mocno labilna, aby mogło powstać wewnątrzcząsteczkowe "wiązanie" wodorowe $\text{C6-H}\dots\text{O5}'$, w którym atom tlenu grupy $\text{O5}'\text{-H}$ byłby akceptorem protonu z grupy C6-H .

Anion azotanowy jest płaski. Geometria jego jest sprzyjająca do tworzenia dwóch wiązań wodorowych z kationem CydH^+ .

Wyniki wyliczeń, różna granica i funkcje
przebiegiem choroby.

Doświadczenia z wyliczeń w tym celu
bardziej aktywna produkcja, skutki
realizuje to w inny sposób, na skutek różnej granicy i funkcji
między. Anion chlorowy posiada funkcje różniące się od

anion azotanowy posiada - trypanol
Anion chlorowy w tym celu i różniący między siebie
wyliczenia przez trzy dane i w tym celu wyliczenia
funkcje realizują się w sposób wyliczeń, ten sposób

nie ma nie została zapewniona różniący między siebie
realizacji ich własnych specyficznych funkcji, w tym celu
podobnie z przyczyn specyficznych, w tym celu i funkcji

jednakże nie zostało zapewnione różniący między siebie
które grupy hydroksylowa 02-H jest wyliczenia, w tym celu
linia z grupy hydroksylowej 02-H jest wyliczenia, w tym celu
wzajemnie wzajemnie między siebie realizują, w tym celu

chlorowa, gdzie grupa 02-H jest wyliczenia, w tym celu
funkcjonalności posiada różniący między siebie
cukrowego z 2 endo, posiada grupa hydroksylowa
02-H jest w wyliczenia, w tym celu

wzajemnie wzajemnie między siebie realizują, w tym celu
stosunek linii grupy 02-H byłby specyficzny, w tym celu
Anion azotanowy jest posiada, posiada, w tym celu
jako do tworzenia dwóch między siebie - wyliczeń, w tym celu

Zakładam, że realizacja tego typu heteroasocjacji między NO_3^- i CydH^+ , prowadząca do pary jonowej z dwoma wiązaniami wodorowymi powoduje, że fragmenty cukrowe nie tracą swoich własnych zdolności do tworzenia wiązań wodorowych. W efekcie ich aktywności protonodonorowe i protonoakceptorowe są realizowane bez przeszkód w podobny sposób jak w kryształach cytydyny.

Grupa hydroksylowa $\text{O5}'\text{-H}$ w $\text{CydH}^+\cdot\text{NO}_3^-$ jest zaangażowana w dwóch międzycząsteczkowych wiązańach wodorowych. Nie jest więc tak labilna jak to ma miejsce w $\text{CydH}^+\cdot\text{Cl}^-$ i być może dlatego tworzy dodatkowy krótki wewnątrzcząsteczkowy "kontakt", który w $\text{CydH}^+\cdot\text{NO}_3^-$ jest krótszy od podobnego kontaktu obserwowanego w Cyd .

Na podstawie widma IR O,N deuterowanego preparatu $\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot 2\text{H}_2\text{PO}_4^-$ zakładam, że w kryształach fosforanu cytydyny istnieje również tego typu wewnątrzcząsteczkowe "wiązanie" wodorowe, jednakowoż pierścień cukrowy występuje w tej soli w konformacji 2'endo. Obie hipotezy strukturalne wymagają weryfikacji przy pomocy analizy rentgenograficznej, która jest zaawansowana.

Kryształizacja $\text{Cyd}^2\text{H}^+\cdot 2\text{H}_2\text{PO}_4^-$ w obecności mocznika, w zależności od stosowanego rozpuszczalnika, w którym prowadzi się kryształizację, daje dwa polimorfy. Powstaje więc kryształ trwały, który był omawiany powyżej i którego analiza rentgenograficzna jest w toku oraz druga forma metastabilna, prawdopodobnie bez wewnątrzcząsteczkowego "wiązania" wodorowego i przypuszczalnie o konformacji 3'endo pierścienia cukrowego.

Te dwie ostatnie hipotezy wymagają również potwierdzenia.

Jak wiadomo, w reakcji tego typu heteroatomowej między NO_2^+ a C_2H_4 , prowadzi do powstania jonów C_2H_5^+ i NO_2^- . Wskazywać można, że fragmenty czołowe nie trafiają do miejsc zdolnych do chwytania wiązań wodorowych. W związku z tym aktywność protonowa jest podobna do tej, jaką wykazuje w podobnym stopniu jak w kryształach ciekłych.

Grupa hydroksylowa OH^- w $\text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2^+$ jest zaangażowana w tworzenie wiązań wodorowych, które nie jest w stanie tak łatwo jak w $\text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{Cl}^+$ i być może dlatego tworzy dodatkowy rodzaj wiązania. "Kontakt", który w $\text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2^+$ jest związany z podobnym kontaktem obojętnym = C_2H_4 .

Na podstawie danych IR, O.H. i innych parametrów, można stwierdzić, że w kryształach ciekłych $\text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^+$ zachodzą, ze względu do istnienia tego typu wiązania "wielomolekularne" wodorowe. Jednostki sieci ciekłej występują w tej roli w konfiguracji Z'endo. Dla hipotetycznej struktury "wielomolekularnej" przy pomocy analizy termogravimetrycznej, która jest zsumowana.

Kryształ $\text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^+$ w obecności eutentika, w zależności od stopnia rozpuszczenia, w którym prowadzi się kryształ, daje dwa polimorfy. Powstaje więc kryształ, który jest powstany poprzez i którego analiza termogravimetryczna jest w celu braku formy katalizacji, prowadzącej do "wielomolekularnego" wodorowego i przynajmniej o konfiguracji Z'endo powstania ciekłego. Te dane dotyczące hipotetycznej powstania

Można jednak już teraz wnioskować, opierając się na bardzo reprodukcijnych danych z widm IR, że proces protonowania cząsteczki cytydyny może zmienić całkowicie, częściowo lub w pełni zachować konformację pierścienia cukrowego.

Z dokonanych obserwacji wynika, że zmiany konformacji fragmentów rybozowych w protonowanych kationach cytydyniowych CydH^+ są wywołane głównie przez towarzyszące przeciwaniony. Obrazują to w uproszczony sposób dane zamieszczone w Tabeli 10.

TABELA 10. Porównanie konformacji nukleozydów (Nu) oraz ich protonowanych kationów (NuH^+) z różnymi przeciwanionami (A^-).

Nu	$\text{NuH}^+ \cdot \text{A}^-$	Konformacja Nu i NuH^+	Krótki kontakt C6-H...O5'
Cyd	$\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$	3'endo; g^+ ; anti	+
ϵCyd	$\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ (II)	3'endo; g^+ ; anti	-
	$\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$	2'endo; g^+ ; anti	-
	$\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ (I)	2'endo; g^+ ; anti	+
	$\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$	2'endo; g^+ ; anti	+

+ oznacza występowanie krótkiego kontaktu w cząsteczce

- oznacza brak tego "wiązania"

Z tabeli powyższej można wyciągnąć dwa różne wnioski:

- 1) Cząsteczka cytydyny i jej protonowane kationy nie mają preferowanej konformacji pierścienia cukrowego, co może świadczyć o giętkości tego pierścienia.
- 2) Obojętna cząsteczka Cyd i jej protonowany kation oraz ϵCyd posiadają wyraźny stopień sztywności i preferują konforma-

From: [illegible]
To: [illegible]
Subject: [illegible]
Date: [illegible]

TABLE 10.1
[illegible]

No.	[illegible]
1	Cybil ; Cybil
2	4Cybil ; Cybil
3	Cybil
4	Cybil
5	Cybil

1) [illegible]
2) [illegible]
3) [illegible]
4) [illegible]
5) [illegible]

cję pierścienia cukrowego 3'endo z łańcuchem bocznym w konformacji g^+ oraz konformację anti wzdłuż wiązania glikozydowego.

Pierwszy wniosek wypływa z następującego toku rozumowania: o ile trzy kwasy: solny, azotowy i fosforowy po protonowaniu cytydyny prowadzą do czterech różnych strukturalnych uporządkowań w kationach cytydyniowych $CydH^+$, to można założyć, że inne kwasy będą stabilizowały inne konformacje lub będą prowadziły do otrzymania soli, w której występuje mieszanina różnych konformerów protonowanych kationów $CydH^+$, niezdolna do krystalizacji.

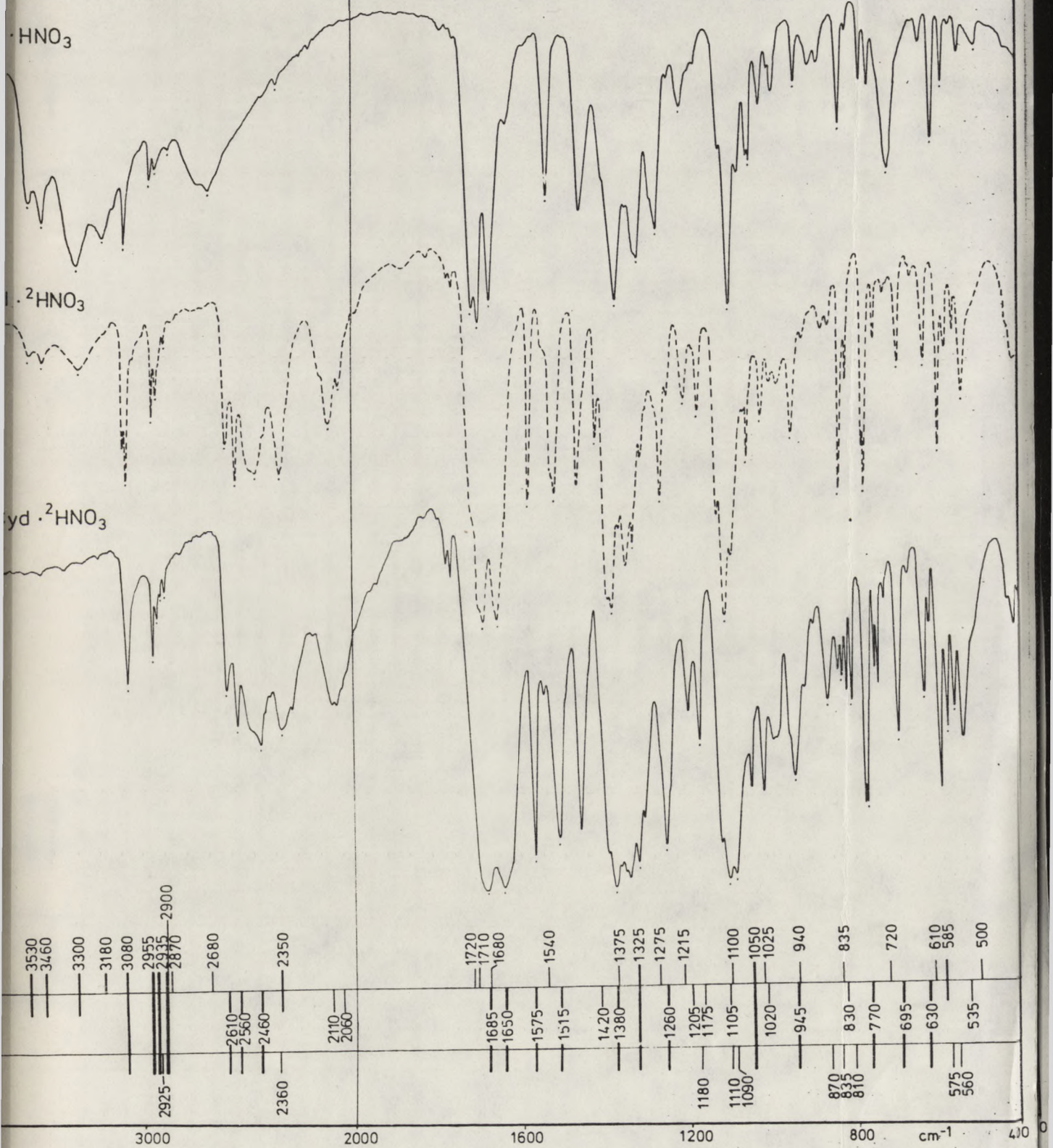
Drugi wniosek postulujący, że *Cyd* i jej protonowane kationy preferują konformację fragmentu rybozowego 3'endo wypływa z obserwacji, konformacja ta występuje w obojętnej cytydynie i *sCyd* w dwóch solach: $CydH^+ \cdot NO_3^-$ i $CydH^+ \cdot H_2PO_4^-$.

Konsekwencją tego wniosku jest założenie, że anion chlorkowy wykazuje tendencję do modyfikacji preferowanej konformacji kationów nukleozydowych na skutek ich tetraedrycznej silnej heteroasocjacji w obrębie swoich czterech centrów protonoakceptorowych. Tetraedrycznie zasocjowane kationy $CydH^+$ i *sCydH*⁺ wokół anionów chlorkowych posiadają w efekcie znikome możliwości homoasocjacyjne, które decydują o istnieniu preferowanej konformacji 3'endo dla pierścienia cukrowego.

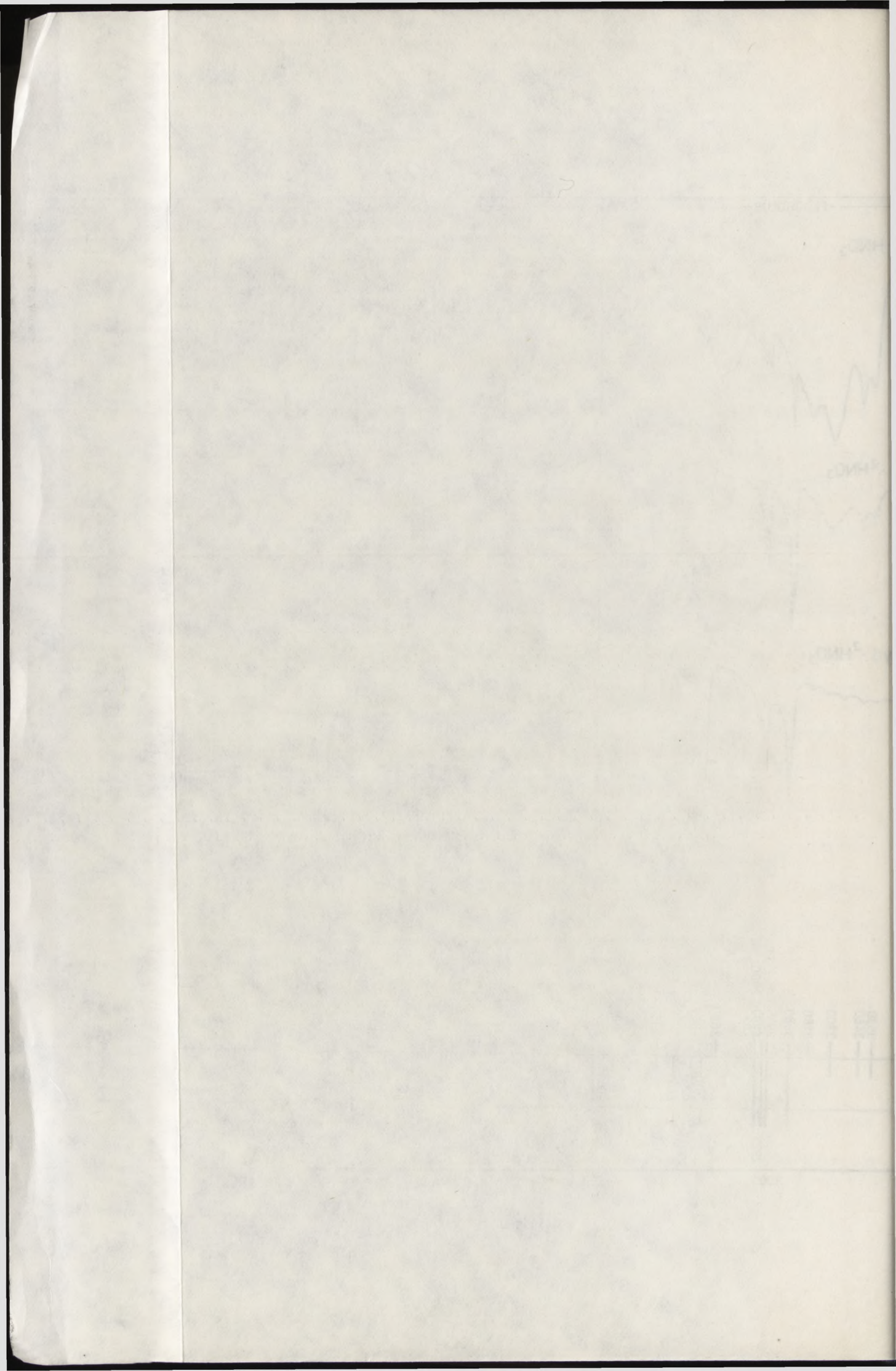
Dalszą konsekwencją tej hipotezy jest założenie, że aniony NO_3^- i $H_2PO_4^-$ oddziałują z kationami nukleozydowymi w sposób łagodniejszy aniżeli aniony Cl^- , nie zmuszając ich do niekorzystnych zmian konformacyjnych.

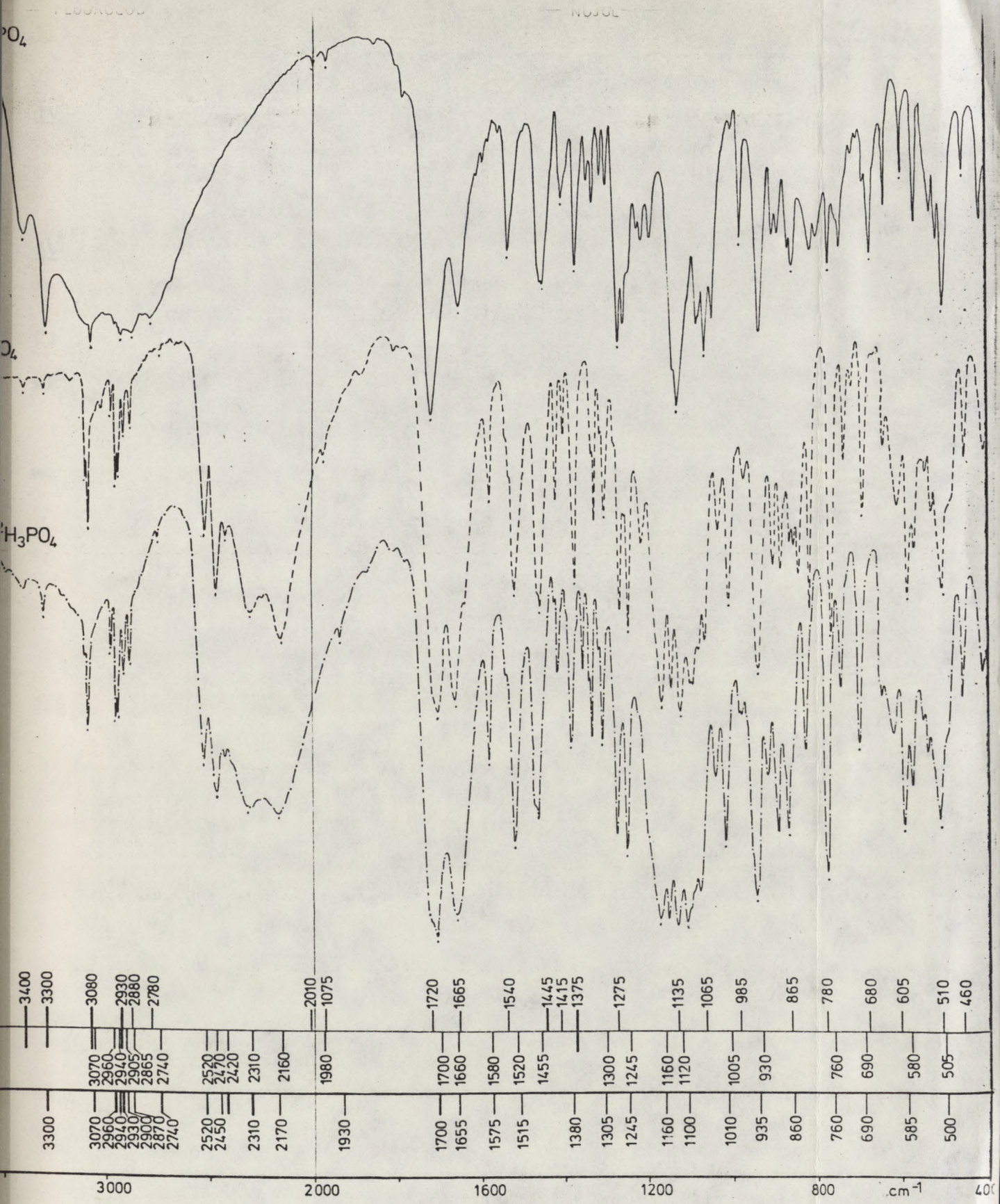
FLUOROLUB

NUJOL

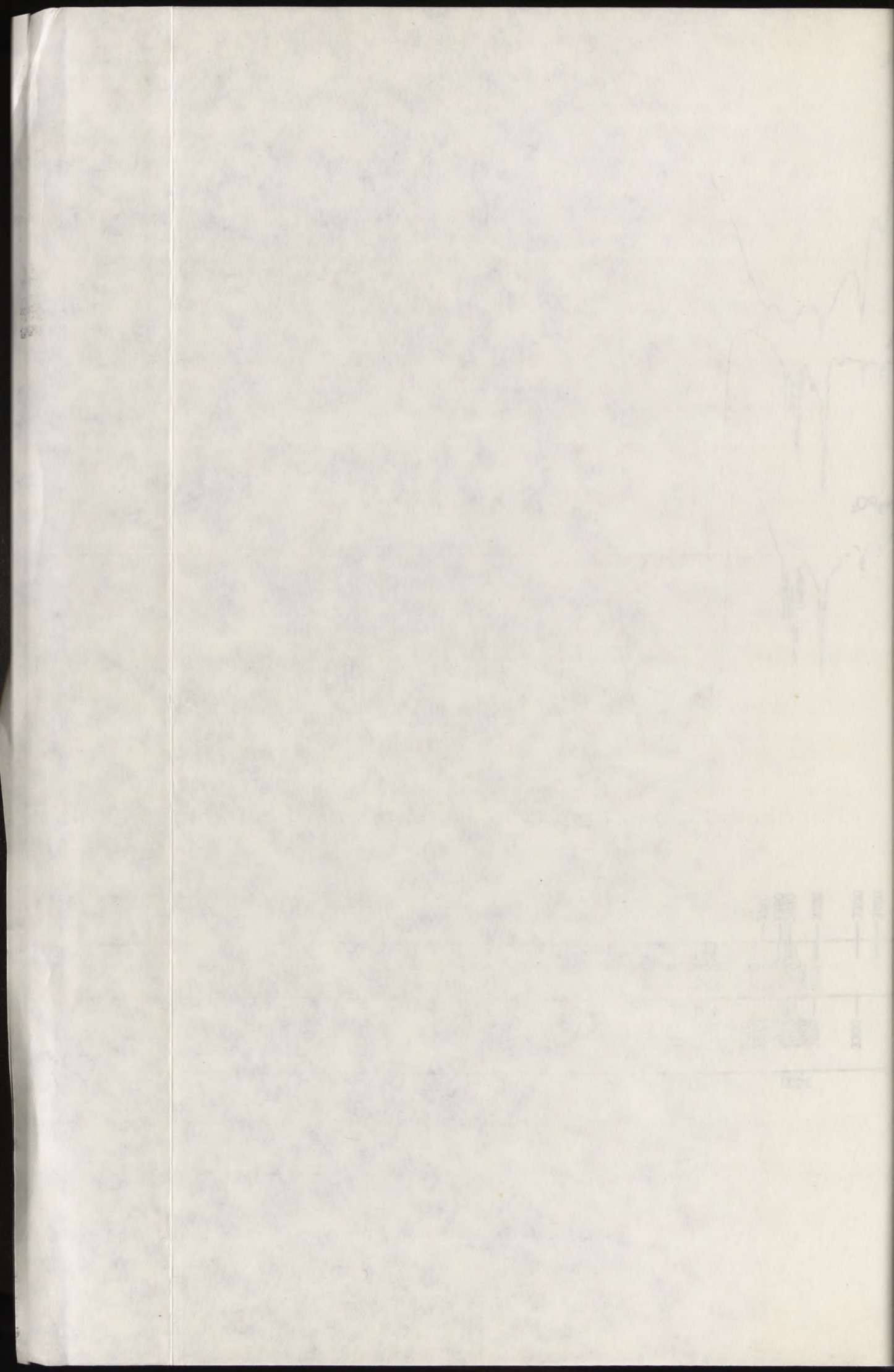


Widmo nr 6





Widmo nr 7

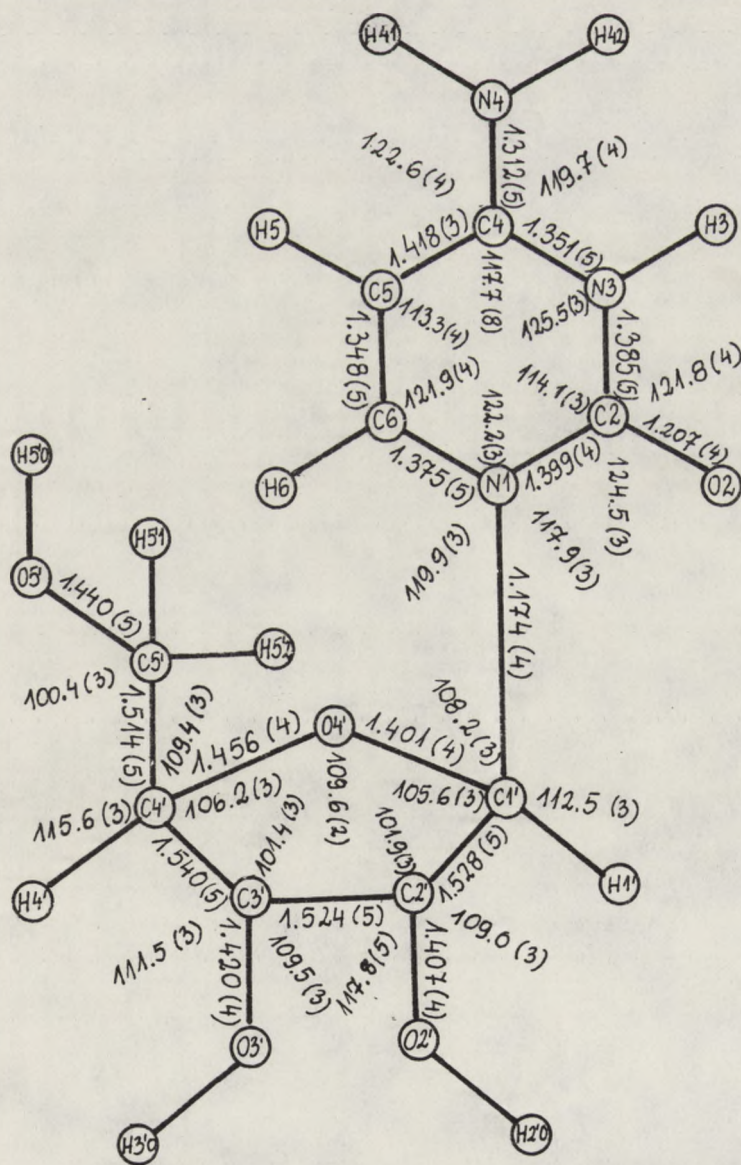


IV.5. Wyniki ostatnich badań rentgenograficznych i termochemicznych

IV.5.a. Struktura i właściwości fosforanu cytydyny $Cydh^+ \cdot H_2PO_4^-$

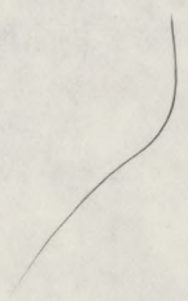
Ostatnio wykonana analiza rentgenograficzna $Cydh^+ \cdot H_2PO_4^-$ [120] dostarczyła nowych informacji jak również potwierdziła i skorygowała wcześniejsze hipotezy [115].

Na rysunku 18 przedstawiono geometrię kationu cytydynowego w fosforanie cytydyny.



Rys. 18

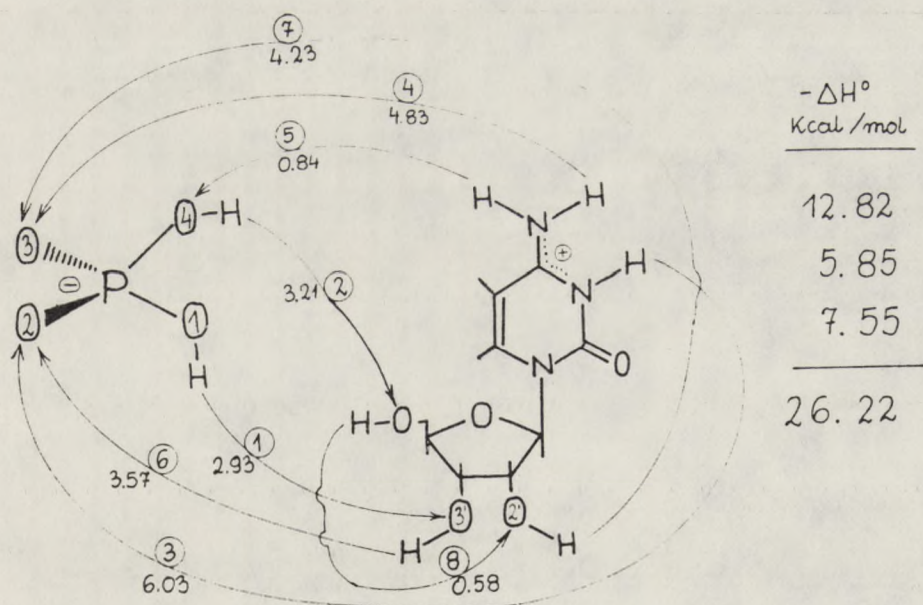
1000



W $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ pierścień cukrowy występuje w konformacji 2'endo P = 163,9°, co potwierdza moje wcześniejsze przypuszczenie na podstawie widma IR perdeuterowanego krystalicznego preparatu fosforanu cytydyny. Występuje on w takiej samej konformacji jak chlorowodorek cytydyny (P = 162,1).

Pozostałe trzy parametry mają również wartość bardzo podobną do tych, które występują w soli chlorowodorowej (patrz rys. 14). Łańcuch boczny występuje w konformacji gauche+ (+sc) (46,6°), amplituda maksymalnego pofałdowania ν_m wynosi 40,0°, a orientacja heterocyklicznej zasady wokół pierścienia cukrowego jest anti, χ wynosi 34,3°.

Na rysunku 19 przedstawiono schematycznie system wiązań wodorowych występujących w kryształce $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$.



Ac	
②	2
P-③	2
④H	1
3 COH	3
	8

Do	
⊕ N-H	3
PO-H	2
CO H	3
	8

Rys. 19

100

TABELA 11. Sieć wiązań wodorowych w $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$.

D-H...A	$-\Delta H^0$ kcal/mol
O(1P)-H(1P)...O3'	2,93
O(4P)-H(4P)...O5'	3,21
N3-H3...O2P	6,03
N4-H41...O3P	4,83
N4-H42...O4P	0,84
O2'-H2'.....O3P	4,23
O3'-H3'.....O2P	3,57
O5'-H5'.....O2'	0,58

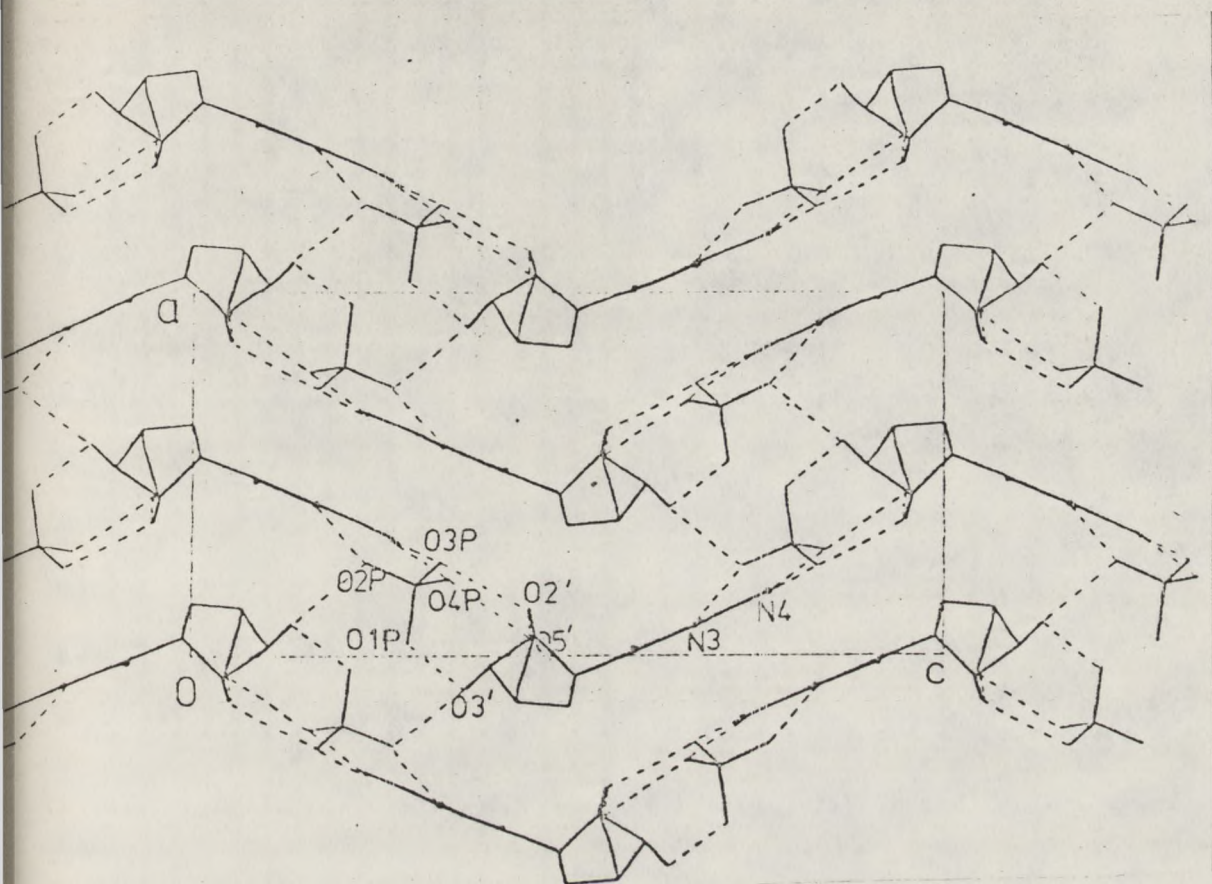
W miejscu postulowanego wcześniej wewnątrzcząsteczkowego "wiązania" wodorowego typu C6-H...O5' występuje międzykationowe wiązanie wodorowe typu C5-H...O2. Analiza rentgenograficzna dostarczyła bardzo ważnych obserwacji dotyczących sieci wiązań wodorowych i systemu powiązania między sobą kationu cytydyniowego CydH^+ z anionem H_2PO_4^- . Anion diwodorofosforanowy, działając jako podwójny protonodonor, łączy dwa kationy CydH^+ na przemienne poprzez 5' i 3' grupy hydroksylowe rybozy, symulując w ten sposób wiązania fosfordiestrowe występujące w naturalnych oligonukleotydach serii rybo i dezoksy. Wyżej wymienione wiązania są względnie silne, a energia wszystkich wiązań wodorowych w $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ wynosi 26,22 kcal/mol i blisko dwukrotnie przewyższa sumaryczną energię wiązań wodorowych występujących w krystalicznych preparatach $\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$ (17,66 kcal/mol) i $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ (13,47 kcal/mol).

Na rys. 20 przedstawiono schemat upakowania w kryształach $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$.

Year	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960
...

The following table shows the results of the survey conducted in the year 1960. The data is presented in the following order: first, the total number of respondents; second, the number of respondents who are currently employed; third, the number of respondents who are unemployed; and finally, the number of respondents who are retired. The data is presented in the following order: first, the total number of respondents; second, the number of respondents who are currently employed; third, the number of respondents who are unemployed; and finally, the number of respondents who are retired.

...



Rys. 20

Powyższe obserwacje zachęciły mnie do pogłębienia dotychczasowej wiedzy na temat struktury i właściwości fosforanów Cyd (dCyd). Interesowały mnie następujące zagadnienia:

- czy rozwiązana struktura $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ wyraża jedno z kilku możliwych oddziaływań pomiędzy CydH^+ a H_2PO_4^- , czy też wpływa z optymalnego dopasowania między tymi jonami?
- czy z rozwiązanej struktury można przewidzieć strukturę molekularną i krystaliczną $\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$?
- czy synteza i właściwości $\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ będą podobne, czy istotnie różne w stosunku do posiadanego fosforanu Cyd?



Fig. 23

Powstanie obrotu zachodzi nie do podjednostki 400-
 cząsteczkowej, lecz do podjednostki 200-
 cząsteczkowej. Informujemy, że następuje zapalenie
 - czy powstanie efektu H_2O w wyniku reakcji 2-
 jedynych oddziaływań między $C_{200}H_{200}O$ czy też
 wpływa z odpowiednim doświadczeniem między tymi
 - czy z powstaniem struktury, która umożliwia reakcję
 solkulimacji i wywołania H_2O H_2O
 - czy ewentualnie reakcją H_2O H_2O będą podobne, czy
 istotnie różna w odniesieniu do podjednostki 200-

Próba odpowiedzi na powyższe pytania

$\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, którego struktura została rozwiązana, powstaje w wyniku optymalnie dopasowanych oddziaływań o charakterze wodorowym i elektrostatycznym między jonami CydH^+ i H_2PO_4^- . Próby zmiany stechiometrii obu jonów, zmiany w warunkach syntezy tej soli i jej rekrytalizacji z różnych rozpuszczalników oraz ze stopu nie prowadzą do powstania innego polimorfu. Wyjątek stanowi metastabilna forma II $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, która powstaje, gdy w miejsce kwasu ortofosforowego zastosowałam krystaliczny bezwodny fosforan mocznika i krystalizowałam z układu $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. Z dobrą wydajnością otrzymałam metastabilną formę II $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, która różni się widmem IR od formy trwałej (I) (widmo nr 5). Nie można jej jednak przekrytalizować, gdyż natychmiast przekształca się w formę trwałą I. Przejście to obserwuje się również w ciele stałym w czasie przechowywania preparatu w temperaturze pokojowej, a jeszcze szybciej w wyższej temperaturze.

Zebrane dotąd obserwacje świadczą jednoznacznie, że rozwiązana struktura molekularna i krystaliczna nie jest przypadkowa, tylko jedyną, łatwo tworzącą się formą, nawet przy niedomiarze i nadmiarze kwasu ortofosforowego w stosunku do Cyd. Dzięki optymalnemu dopasowaniu międzyjonowemu sumaryczna energia sieci wiązań wodorowych jest dwukrotnie wyższa w fosforanie cytydyny od energii wiązań wodorowych w chlorowodorku i azotanie cytydyny.

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry should be supported by a valid receipt or invoice. This ensures transparency and allows for easy verification of the data.

In the second section, the author details the various methods used to collect and analyze the data. This includes both manual and automated techniques. The goal is to ensure that the information gathered is both reliable and comprehensive.

The third part of the document focuses on the results of the analysis. It shows how the data points are interpreted and how they relate to the overall objectives of the study. The author provides a clear and concise summary of the findings.

Finally, the document concludes with a series of recommendations based on the research. These suggestions are designed to help improve the efficiency and accuracy of the data collection process in the future.

IV.5.b. Mono- i semi-fosforany dezoksycytydyny - synteza i wstępne informacje strukturalne

Szczegółowa analiza wiązań wodorowych występujących w $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ ujawniła interesujące zagadnienia strukturalne (rys. 19).

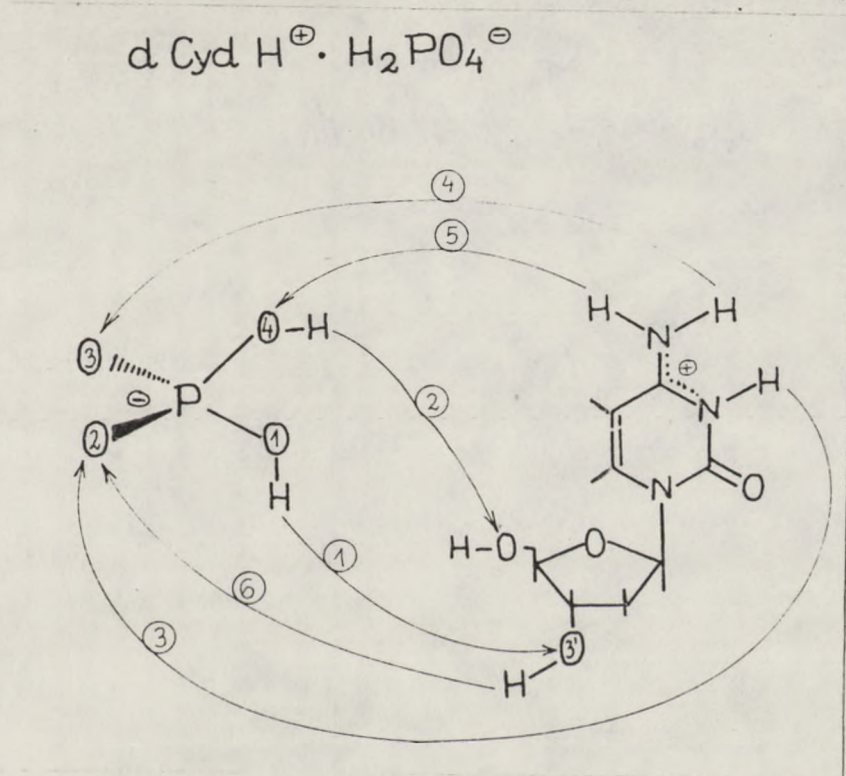
Jeżeli z sieci ośmiu wiązań wodorowych wyliczy się dwa wiązania, w których grupa $\text{O}2'\text{H}$ jest protonodonorem i protonoakceptorem (symulowanie transformacji fosforanu Cyd w fosforan dezoksycytydyny), to osłabnie w istotny sposób (4,23 kcal/mol) połączenie fragmentu rybozowego CydH^+ z monoanionem fosforanowym, a także zlikwiduje się słabe połączenie międzykationowe (0,58 kcal/mol). Brak tych dwóch wiązań nie narusza podwójnego trypletu wiązań wodorowych, którymi anion diwodorofosforanowy jest powiązany z fragmentem cytozynowym i rybozowym protonowanego kationu dCydH^+ .

Z przeprowadzonej analizy strukturalnej jednoznacznie wynika, że struktura krystaliczna postulowanego fosforanu dezoksycytydyny ($\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$) powinna być bardzo podobna do tej występującej w fosforanie cytydyny ($\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$), a więc z naprzemiennym łączeniem dwóch fragmentów rybozowych poprzez pojedyncze aniony diwodorofosforanowe działające jako podwójne protonodonory w stosunku do grup $3'\text{OH}$ i $5'\text{OH}$.

Otrzymałam monokryształ $\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, który poddany został analizie rentgenograficznej [121]. Praca nie została jeszcze całkowicie zakończona, ale z otrzymanych już wyników wstępnych wynika jednoznacznie, że monodiwodorofosforany Cyd i dCyd są izostrukturalne, a więc topografia komponentów kationowych i anionowych musi być bardzo podobna w sieciach krystalicznych obydwu soli.

[The main body of the page contains several paragraphs of extremely faint text, which is illegible due to low contrast and blurring. The text appears to be organized into paragraphs separated by line breaks.]

Na rysunku 21 pokazano schematycznie system wiązań wodorowych w $d\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$.



Rys. 21

Monofosforan dCyd, a więc analog $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, tworzy się tylko w obecności dużego nadmiaru kwasu fosforowego (1,8 M) w stosunku do dCyd (1 M). Można go przekrystalizować tylko w obecności 0,8 M H_3PO_4 . Jeżeli nie dodaję kwasu do rekryształizacji, to łatwo i z dobrymi wydajnościami tworzy się semifosforan dezoksycytydyny $(d\text{Cyd})_2\text{H}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$.

Zaskakująco różne właściwości krystalicznych monofosforanów Cyd i dCyd dają się dobrze powiązać z danymi otrzymanymi ze wstępnych ustaleń analizy rentgenograficznej dla

Wzrostki 21 gatunku wchodzącego w skład
 wodotrysk w 0,8 M $H_2PO_4^-$

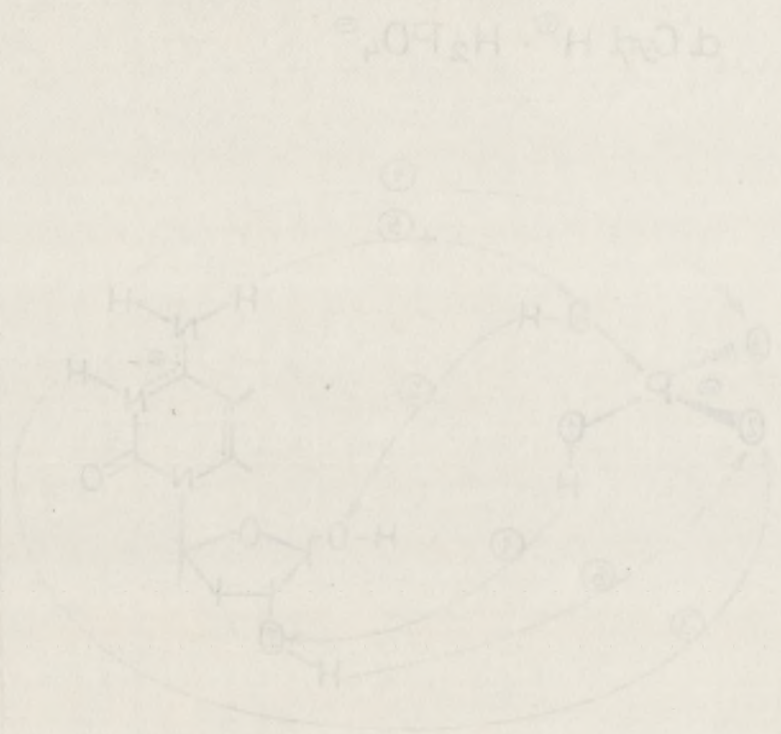
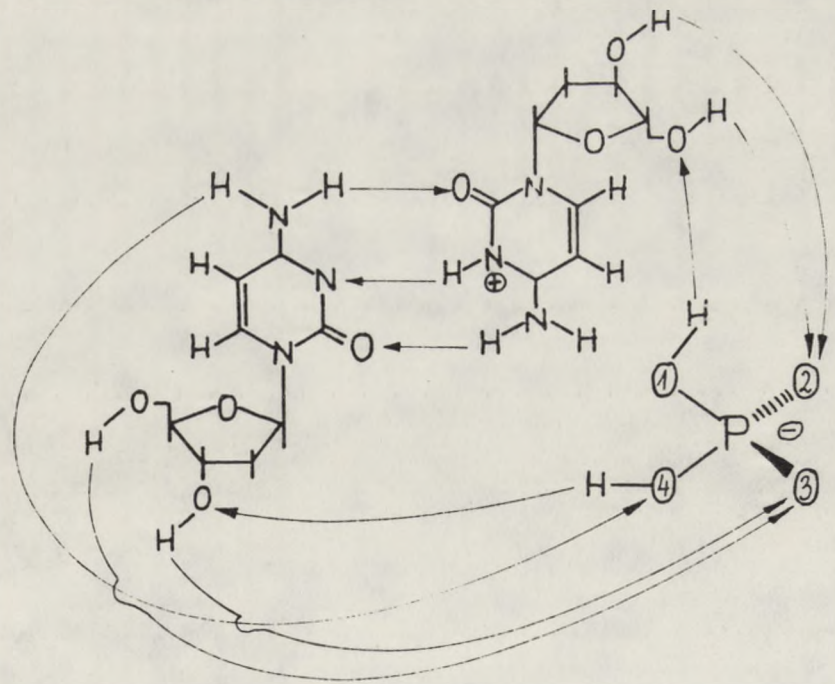


Fig. 21

Wzrostki 21 gatunku wchodzącego w skład
 wodotrysk w 0,8 M $H_2PO_4^-$ tworzy się
 tylko w obecności dużego nadmiaru kwasu fosforowego (1,8 M) a
 stężeniu do 0,8 M. Wzrostki go przekształcają tylko w
 obecności 0,8 M $H_2PO_4^-$ jeżeli nie doda się kwasu do rozpuszczenia
 soli, to łatwo z dobrym wydajnością tworzy się wzrostki
 wzrostki 21 gatunku wchodzącego w skład
 wodotrysk w 0,8 M $H_2PO_4^-$ tworzy się
 tylko w obecności dużego nadmiaru kwasu fosforowego (1,8 M) a
 stężeniu do 0,8 M. Wzrostki go przekształcają tylko w
 obecności 0,8 M $H_2PO_4^-$ jeżeli nie doda się kwasu do rozpuszczenia
 soli, to łatwo z dobrym wydajnością tworzy się wzrostki

$dCydH^+ \cdot H_2PO_4^-$. Struktura krystaliczna $dCydH^+ \cdot H_2PO_4^-$, zachowując ciąg wiązań wodorowych symulujących wiązania 3', 5' fosforodi-estrowe, jest mniej zwarta od tej, którą obserwuje się w $CydH^+ \cdot H_2PO_4^-$, a więc łatwiej może dochodzić do nieodwracalnych transformacji na skutek rozluźnienia oddziaływań między komponentami w konsekwencji braku grupy 2'OH. Jedną z możliwych transformacji jest powstanie z dwóch cząsteczek fosforanu dezoksycytydyny cząsteczki semifosforanu dezoksycytydyny z wydzieleniem cząsteczki kwasu fosforowego. W $(dCyd)_2H^+ \cdot H_2PO_4^-$ postuluje powstanie monoprotowanego kationu dimerycznego, w którym kation $CydH^+$ jest powiązany trzema wiązaniami wodorowymi z obojętną cząsteczką Cyd (rys. 22).

NH	5
CO-H	4
PO-H	2
	<hr/>
	11
PO	4
CO	2
CO-H	2
O-H	2
C=O	1
Z	1
	<hr/>
	11



Rys. 22

Faint, illegible text covering the majority of the page, likely bleed-through from the reverse side.

100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200

Analiza rentgenograficzna tej soli jest w toku [122].

Z upakowania komponentów w komórce elementarnej wynika, że postulowana struktura dimerycznego monokationu $\text{CydH}^+ \dots \text{Cyd}$ jest w pełni możliwa.

Warto w tym miejscu przypomnieć, że próby otrzymania krystalicznego semifosforanu cytydyny nie powiodły się. Zawsze otrzymywano monofosforan cytydyny, gdy stosunek $\text{Cyd}:\text{H}_3\text{PO}_4$ wynosił 1:0,5 mola jak i wtedy gdy wychodzono z molowych mieszanin $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{Cyd}$.

Zebrane dane jednoznacznie wskazują na różnice występujące w syntezie, strukturze i właściwościach diwodorofosforanów Cyd i dCyd . Różnice te są wywołane brakiem lub obecnością grupy $2'\text{OH}$.

IV.5.c. Właściwości termochemiczne fosforanów Cyd i dCyd

Dane otrzymane z analizy termogravimetrycznej (TGA) i różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) zestawiono na schematach 1, 2, 3.

Na schematach tych przedstawiono jednocześnie wyniki z pomiarów DSC i TGA przy szybkościach pomiaru $10^\circ/\text{min}$, $2^\circ/\text{min}$, $1^\circ/\text{min}$ i $0,5^\circ/\text{min}$. Na wykresach podano temperaturę dla efektów cieplnych (endo- i egzotermicznych) i ich energię (kJ/mol) oraz temperaturę, przy której następuje najszybszy ubytek masy i procent tego ubytku.

Nie rozpatrując chwilowo różnic zachowań termochemicznych wynikłych z różnych szybkości ogrzewania preparatów i porównując zmierzone efekty między trzema fosforanami tylko przy

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

szybkościach ogrzewania $10^{\circ}/\text{min}$, rzucają się w oczy drastyczne różnice między nimi.

Monofosforany: $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ i $\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ topią się odpowiednio przy 190 i 152°C , natomiast semifosforan dezoksycytyny $(\text{dCyd})_2\text{H}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ ulega gwałtownemu rozkładowi w temperaturze około 189°C , któremu towarzyszy bardzo duży ubytek masy ($>30\%$).

Najtrwalszym z wymienionych trzech fosforanów jest monofosforan $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, gdyż jeżeli go się szybko stopi, a potem natychmiast ochłodzi, to widmo IR zestalonego stopu jest identyczne z widmem krystalicznego preparatu przed stopieniem. Monofosforan dCyd, mimo że topi się w temperaturze o 40°C niższej, nie ulega po stopieniu zestaleniu, gdyż procesowi topnienia towarzyszą dwa blisko leżące procesy endotermiczne (160 i 165°), a następnie proces egzotermiczny przy 170° , któremu towarzyszy silny ubytek masy (ok. 15%).

Po tych pięciu efektach cieplnych produkt pirolizy monofosforanu dCyd uspokaja się, aby w temperaturze ok. 226° ulec kolejnemu względnie małemu efektowi endotermicznemu, a w temperaturze ok. 245°C drugiemu ubytkowi masy (ok. 4%). Siedmiu efektom cieplnym i masowym, jakie charakteryzują monofosforan dCyd, można przeciwstawić tylko trzy względnie dwa efekty odpowiednio dla monofosforanu Cyd i semifosforanu dCyd. Z danych zamieszczonych na schematach 1, 2, 3 wynika, że temperatury przejść fazowych i rozkładu są zależne od szybkości ogrzewania badanych substancji. W przypadku $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ i $\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ przeprowadzono po cztery pomiary z szybkościami ogrzewania $10, 2, 1, 0,5$ stopnia na minutę, a dla $(\text{dCyd})_2\text{H}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ trzy pomiary z szybkościami $10, 2$ i 1 stopień na minutę.

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is mirrored and difficult to decipher.

Na schematach zaznaczono linią kropkową początek i koniec każdego przejścia fazowego oraz każdego procesu transformacji i rozkładu. W miejscu, gdzie efekt osiąga apogeum, podano jego temperaturę i wielkość efektu w kJ/mol lub w procentach ubytku masy.

$\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ (schemat 1) topi się bez rozkładu w zależności od szybkości prowadzonego pomiaru przy temperaturze 190° , 180° , 176° , 171° z efektem endotermicznym o energii od 50–63 kJ/mol. Po dalszym ogrzewaniu stopu DSC wykazuje nowy efekt endotermiczny ok. 20 kJ/mol, pojawiający się odpowiednio przy temperaturach: $207,5^\circ$, 190° , 182° i 173°C , po którym rozpoczyna się ubytek masy ok. 18%, który osiąga apogeum w temperaturze 215°C dla szybkości $10^\circ/\text{min}$, a dla szybkości $2^\circ/\text{min}$ w temperaturze 204°C .

W tych temperaturach rozkład przypomina spokojne "kipienie czarnego mleka". Z przytoczonych danych wynika, że w miarę zmniejszania szybkości pomiaru apogeum nowego efektu endotermicznego zbliża się do temperatury topnienia, która obniża się wolniej; w efekcie różnica między tymi efektami, wynosząca $17,5^\circ\text{C}$ przy szybkości pomiaru $10^\circ/\text{min}$, spada do 2° przy szybkości pomiaru $0,5^\circ/\text{min}$.

Wstępne badania produktu pirolizy $\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ wskazują następujący jej mechanizm: drugi efekt endotermiczny, mający miejsce w stopie, jest związany z pęknięciem wiązania glikozydowego i następczymi reakcjami dehydratacji i karbonizacji reszt rybozowych. W efekcie głównym produktem pirolizy jest diwodorofosforan cytozyny. Ubytek masy odpowiada oderwaniu się trzech cząsteczek wody konstytucyjnej z fragmentu rybozowego.

Jak to już uprzednio powiedziano, monofosforan dCyd charakteryzuje się przy szybkości pomiaru $10^{\circ}/\text{min}$ pięcioma efektami cieplnymi, w tym jednym o charakterze egzo i dwoma ubytkami masy. Te ostatnie nie są czułe na zmiany szybkości pomiaru i zachodzą w temperaturach 170° (ok. 17% ubytku) i 245° (ubytek masy wynosi 4%). Wszystkie pozostałe efekty cieplne są natomiast zależne od szybkości pomiaru. Kiedy pomiar przeprowadza się wolniej, efekty przesuwają się z różnymi szybkościami do niższych temperatur. Najszybciej czyni to efekt egzotermiczny, który przy szybkości pomiaru $10^{\circ}/\text{min}$ zachodzi w temperaturze o 18° wyższej od temperatury topnienia, a przy szybkości $0,5^{\circ}/\text{min}$ tylko o 2° wyższej, wyprzedzając o 3°C dwa pozostałe - obecnie połączone - efekty endotermiczne.

Omawianym procesom termochemicznym towarzyszy brunatnienie substancji aż do całkowitego zaczernienia. Z danych otrzymanych z pomiarów DSC i TGA wynika jednoznacznie, że dwustopniowa piroliza $\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ jest poprzedzona zespolonymi efektami endo- i egzotermicznymi prowadzącymi do przejść fazowych, połączonych z reorientacją i transformacją fragmentów jonowych soli.

Zakładam, że efekt egzotermiczny jest wywołany transformacją pojedynczych monokationów dCydH^+ w dimeryczne monokationy ($\text{dCydH}^+ \dots \text{dCyd}$), a towarzyszące efekty endotermiczne są wywołane deprotonacją części pojedynczych monokationów i protonacją części monoanionów $\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^- \longrightarrow \text{dCyd} + \text{H}_3\text{PO}_4^-$. Procesom tym towarzyszy pękanie wiązań glikozydowych. Semifosforan dCyd ulega rozkładowi bez uprzedniego stopienia, a następujący po nim silny ubytek masy ok. 33% nie ma charakteru

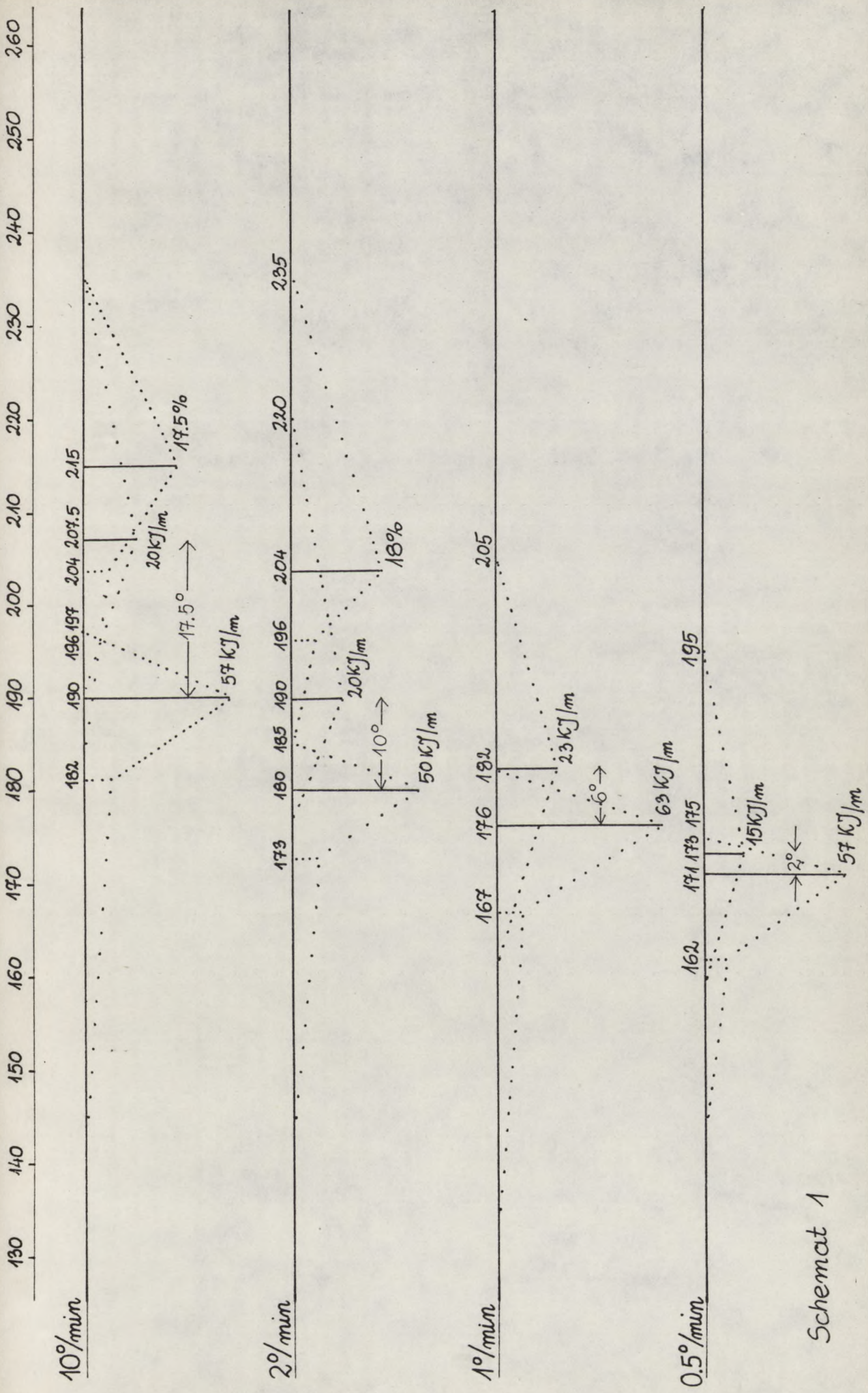
[The page contains extremely faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the document. No specific words or structures can be discerned.]

gwałtownego i poprzedzony jest dużym efektem endotermicznym od 125-141 kJ/mol. Jeżeli zwalnia się tu pomiar, to te dwa zjawiska oddalają się od siebie, a jednocześnie zachodzą w niższej temperaturze.

Przy szybkości $10^{\circ}/\text{min}$ ta różnica między maksimami dla efektu endo i ubytku masy wynosi 6°C i początek ubytku masy obserwuje się zanim efekt endotermiczny osiąga swoje maksimum. Przy szybkości $2^{\circ}/\text{min}$ różnica wynosi 15°C , a przy szybkości $1^{\circ}/\text{min}$ 19°C i tu kończy się efekt endo i potem dopiero zaczyna się ubytek masy. Blisko dwukrotnie wyższy ubytek masy, mający miejsce przy pirolizie semifosforanu dCyd sugeruje, że i w tym przypadku po pęknięciu wiązania glikozydowego dochodzi do dehydratacji i karbonizacji reszt dezoksyrybozowych.

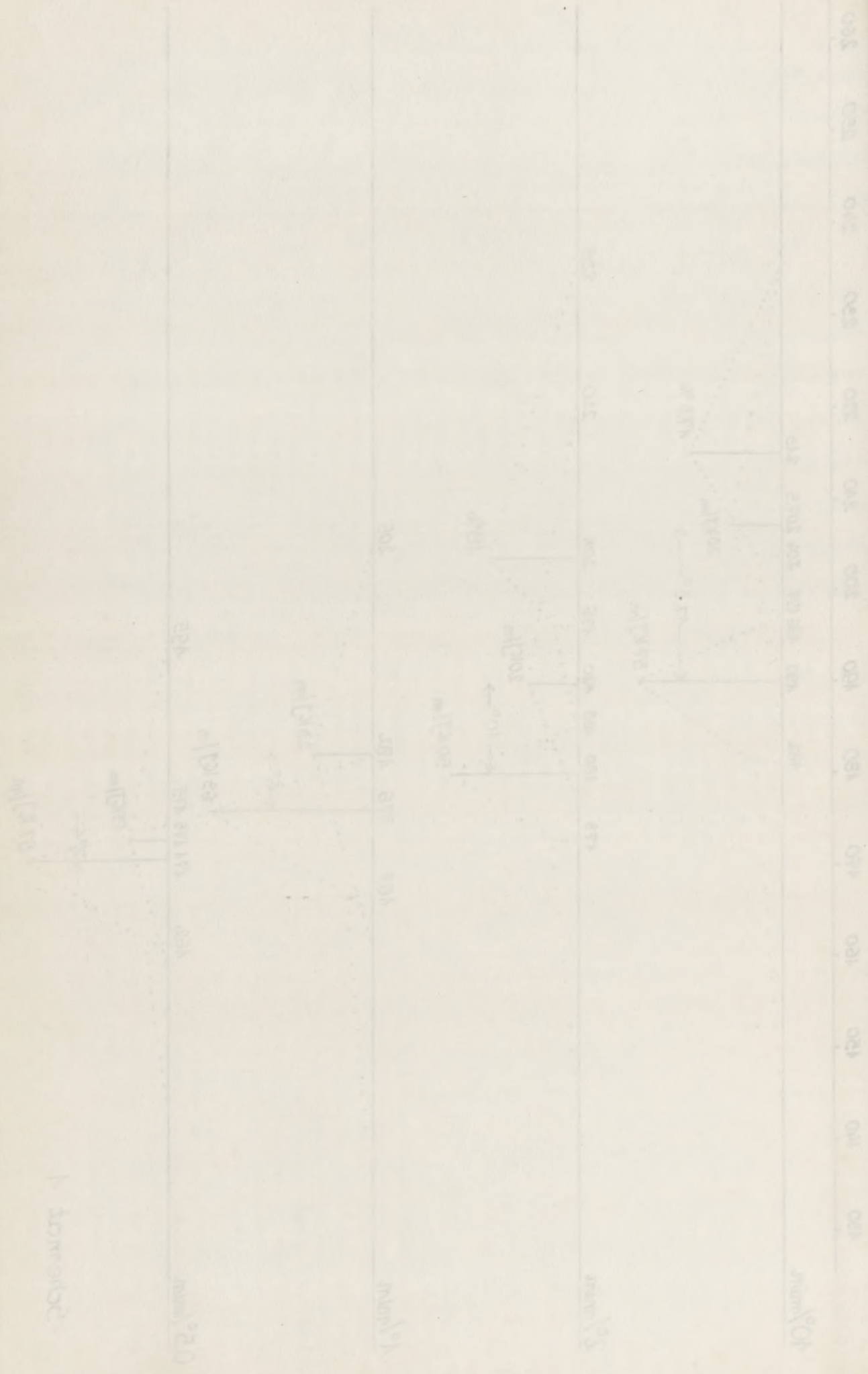
Przedstawione powyżej mechanizmy pirolizy $(\text{dCyd})_2\text{H}^+\cdot\text{H}_2\text{PO}_4^-$ i $\text{CydH}^+\cdot\text{H}_2\text{PO}_4^-$ jak również hipoteza, że w stopie $\text{dCydH}^+\cdot\text{H}_2\text{PO}_4^-$ dochodzi do transformacji fosforanowej soli dCyd w 5' monoester 5'dCMP, który z kolei ulega dwustopniowej dehydratacji, wymagają dalszej weryfikacji i uściślenia.

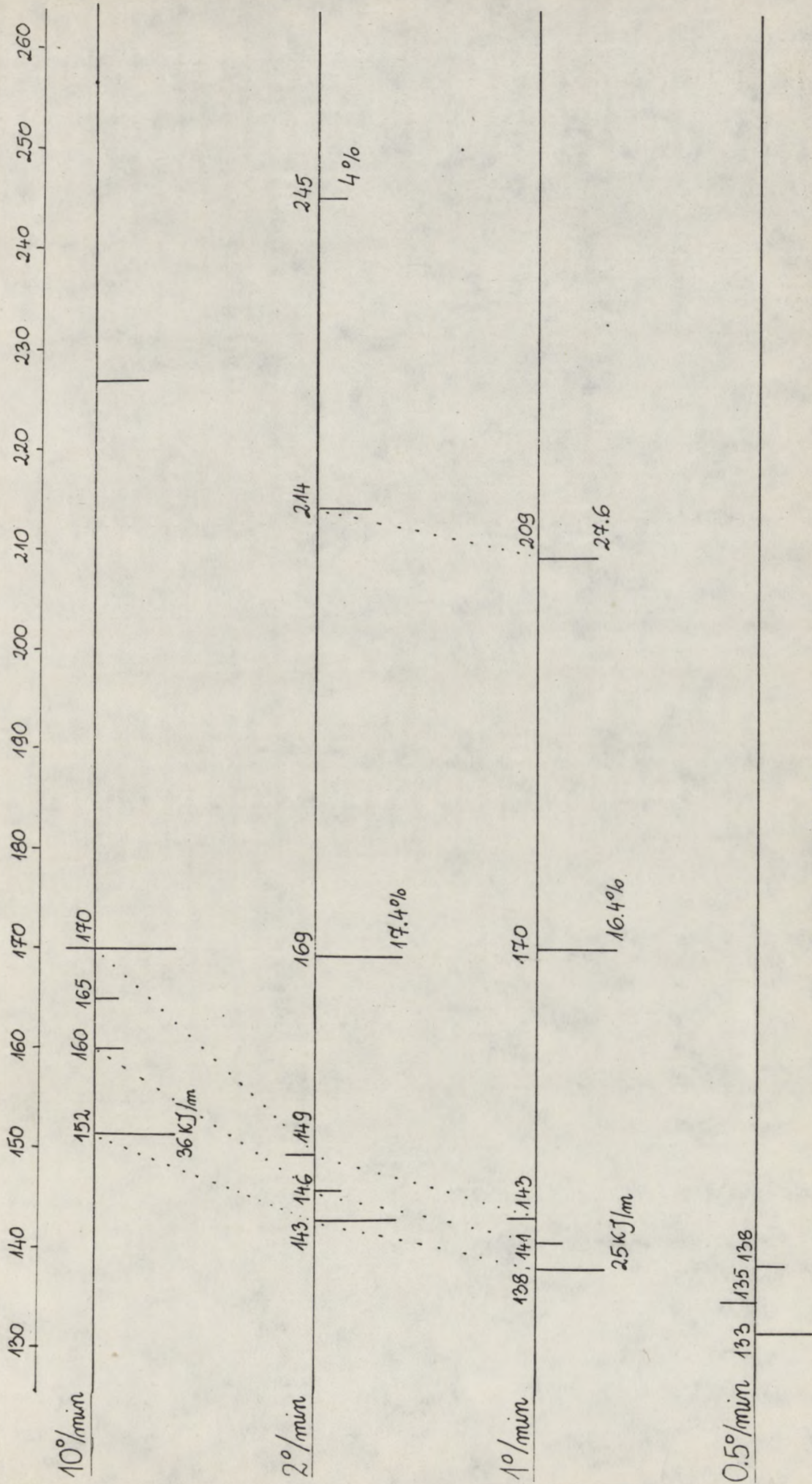
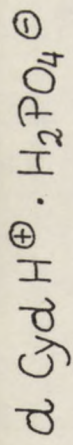
gwałtownego i powolnego...
123-141...
nieka oddział...
Przy...
stanie...
obserwacja...
ty...
10...
nie...
nie...
przypadku...
hydracji...
Przedstawienie...
i...
docho...
2009, który...
gata...
gata...



Schemat 1

1. *domestic*

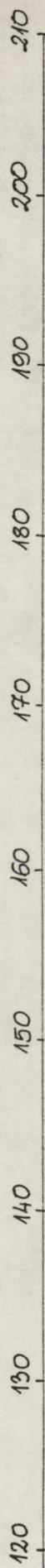
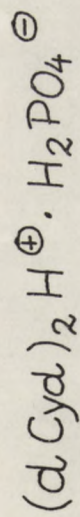




Schemat 2

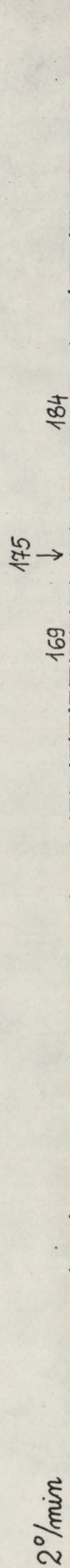
Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page.

9 249 H6 H 30 0

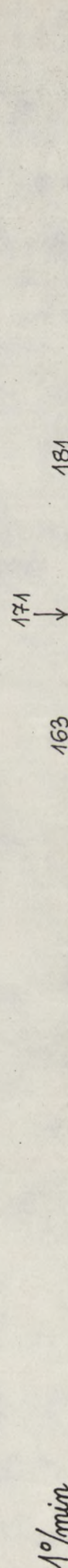


10°/min

107 c



2°/min



1°/min

Schemat 3

130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

(910M) 2 H 0 H 5 BOW 0

IV.6. Synteza i właściwości mono- i semiprotonowanych soli cytydyny i dezoksytydyny, wstępne studia porównawcze

Tabela obrazująca tworzenie się krystalicznych soli Cyd

i dCyd.

H A	Cyd		dCyd	
	mono	semi	mono	semi
HCl	+	-	+	+
HNO ₃	+	-	+	+
H ₃ PO ₄	+	-	(+)*	+
HClO ₄	+	+	+	+

* ta sól krystalizuje tylko przy około dwukrotnym nadmiarze H₃PO₄

+ powstają krystaliczne preparaty o stechiometrii nukleozydu do kwasu 1:1 (mono) lub 2:1 (semi), które dają się łatwo przekrystalizować

- nie udało się otrzymać preparatów krystalicznych o stechiometrii "semi"

W serii rybo, oprócz już opisanych soli cytydyny: chlorowodoru, azotanu i fosforanu, otrzymałam również nadchloran CydH⁺·ClO₄⁻ oraz seminadchloran (Cyd)₂H⁺·ClO₄⁻. Jest to jak dotąd jedyny przypadek, że w serii rybo tworzy się krystaliczna semisól o stechiometrii Cyd:HClO₄ 2:1.

Mimo usilnych starań nie udało się otrzymać krystalicznych semisoli w pozostałych trzech przypadkach.

Łatwe powstawanie dwóch soli nadchloranowych Cyd może wynikać jedynie ze struktury elektronowej i geometrii anionu nadchloranowego oraz z bardzo małej aktywności protonoakceptorowej tego anionu.

Anion nadchloranowy ClO₄⁻ ma konfigurację tetraedryczną [126]. Przedstawiono to na rysunku 23.

Właściwości i badania nad związkami cytochromu C₁₀⁺ z anionami kwasów
 cytochromu C₁₀⁺ i badaniem ich właściwości w roztworach wodnych.
 Tablica obrazująca tworzenie się krystalicznych soli C₁₀⁺

dCyd.

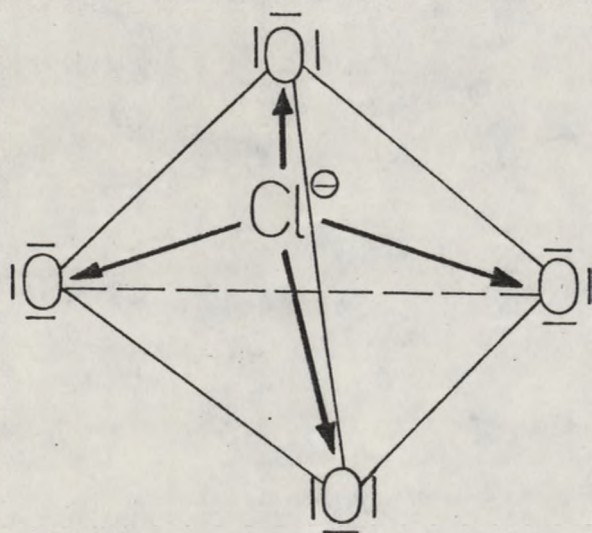
H A	Cyd ⁺		Cyd ⁻	
	anion	anion	anion	anion
HCl	+	-	-	-
HNO ₂	+	-	-	-
H ₃ PO ₄	+	-	-	-
HClO ₄	-	+	+	+

W soli krystalicznej cytochromu C₁₀⁺ przy okazji obserwacji nadano
 $H_2PO_4^-$
 + powstała krystaliczna preparacja o składzie: C₁₀⁺ · H₂PO₄⁻
 do roztworu (1:1) (anion) lub (2:1) (anion), które dają się łatwo
 przekrystalizować.
 - nie udało się otrzywać preparatów krystalicznych o składzie
 anionu "anion".

W soli cytochromu C₁₀⁺ przy okazji obserwacji nadano
 wodorku, zroztworu i rozformu, otrzymując różniel nadchodzą
 C₁₀⁺ · C₁₀⁻ oraz sześcian (C₁₀⁺ · C₁₀⁻)₂ · 2H₂O. Jest to jasno-
 białą substancją krystaliczną, że w soli typu tworzy się krystalicz-
 na sieć o sześcianie C₁₀⁺ · C₁₀⁻ · 2H₂O.

Przy użyciu strażaka nie udało się otrzymać krystalicz-
 nych soli w rozpuszczeniach trzech przypadkach.
 Łatwiej powstawały białe soli nadchodzących C₁₀ oraz
 wynikił jedynie na struktury sześcienne i geometryczne anionu
 nadchodzącego oraz x bardzo niskiej aktywności protonacyjnej
 wody i ąga anionu.

Anion nadchodzący C₁₀⁻ ma konfigurację elektronową
 [125]. Przedstawiono to na rysunku 22.



Rys. 23

Zakłada się, że jon nadchloranowy powstaje przez przyłączenie czterech atomów tlenu do jonu chlorkowego Cl^- o hybrydyzacji sp^3 , którego cztery pary elektronowe zostały zużyte do wytworzenia wiązań z atomami tlenu.

Wiązania Cl-O w anionie nadchloranowym są krótsze niż należałoby tego oczekiwać dla pojedynczych wiązań δ . Z tego względu przyjmuje się, że na skutek pokrywania się orbitalu p atomów tlenu z niezajętym orbitalem d atomu chloru mogą wytworzyć się dodatkowe słabe wiązania zwane wiązaniami πd . W anionie ClO_4^- przyjmuje się obecność czterech takich wiązań skierowanych równoległe do wiązań δ .

Bardzo mała aktywność protonoakceptorowa anionu ClO_4^- wynika z tego, że ładunek ujemny zlokalizowany jest przede

100

100

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page.

wszystkim na atomie chloru znajdującego się w środku ciężkości tetraedru, do którego atomy tlenu utrudniają zbliżenie elektrostatyczne kationów CydH^+ . W efekcie grupy protonodonorowe tych kationów mogą tylko oddziaływać z bardzo słabymi centrami akceptorowymi zlokalizowanymi na atomach tlenu anionów ClO_4^- .

Dezoksycytydina tworzy bardzo łatwo mono i semi sole ze wszystkimi wyżej omówionymi kwasami.

Należy tu zaznaczyć, że krystaliczny monofosforan dezoksycytydyny: $\text{dCydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ bardzo łatwo przekształca się w semifosforan dezoksycytydyny $(\text{dCyd})_2\text{H}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ przy próbie rekryształizacji bez dodatku kwasu fosforowego.

Pozostałe trzy sole w tej serii można rekryształizować i stechiometria ich nie ulega zmianie.

Badania nad strukturą i właściwościami soli dezoksycytydyny zostały dodatkowo wprowadzone do mojej pracy w celu wstępnego porównania ich z analogicznymi solami cytydyny.

Wymagają one dalszych badań strukturalnych i termochemicznych.

Wszystkie te stacje cieknie chloro...
...do którego...
...grupy...
...z...
...z...
...z...

...z...
...z...
...z...
...z...
...z...
...z...

...z...
...z...
...z...
...z...
...z...
...z...

IV.7. Interpretacja widm IR $\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ i $\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$

Drgania rozciągające wiązań $\nu_{\text{C-H}}$ występujące w zakresie 3200-2800 cm^{-1} .

W widmach IR soli ϵCyd w rejonie 3200-3000 cm^{-1} występują cztery pasma absorpcji $\nu_{\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}}$ fragmentów zasad heterocyklicznych wywodzące się z oscylacji wiązań C8-H, C7-H, C6-H, C5-H.

Liczby falowe dla tych pasm w zależności od towarzyszącego anionu zebrano w Tabeli 12.

TABELA 12

	$\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$	$\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$	$\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$
$\nu_{\text{C8-H}}$	3180 cm^{-1}	3190 cm^{-1}	3200 cm^{-1}
$\nu_{\text{C7-H}}$	3150 cm^{-1}	3160 cm^{-1}	3150 cm^{-1}
$\nu_{\text{C6-H}}$	3070 cm^{-1}	3070 cm^{-1}	3075 cm^{-1}
$\nu_{\text{C5-H}}$	3120 cm^{-1}	3130 cm^{-1}	3120 cm^{-1}

W przypadku trzech soli ϵCyd , oprócz preparatów O,N deuterowanych, otrzymano również ich selektywnie deuterowane pochodne w pozycji C5. Na widmach IR tych preparatów znika lub ulega bardzo znacznemu zmniejszeniu pasmo absorpcji dla drgania walencyjnego $\nu_{\text{C5-H}}$ (patrz widmo 10).

Rejon 3000-2800 cm^{-1} drgań rozciągających $\nu_{\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}}$ fragmentów cukrowych posiada na widmach IR trzech omawianych soli ϵCyd cztery nakładające się pasma. Profile tych pasm na poszczególnych widmach są inne.

Różnice te prawdopodobnie wynikają z różnych konformacji pierścieni cukrowych, a także z różnych sieci wiązań wodoro-

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

wych występujących w strukturach krystalicznych tych soli.

Potwierdzenie tego przypuszczenia mogą dostarczyć dane z analiz rentgenograficznych, które dotąd nie zostały zakończone.

Rejon $2800-1900 \text{ cm}^{-1}$ odzwierciedlający system wiązań deuterowych w cząsteczkach: $\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ (widmo nr 8) oraz w $\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ (widmo nr 9) jest także trudny do interpretacji bez danych z X-ray. W tym rejonie występują drgania rozciągające wiązań $\nu\text{N}-^2\text{H}$ i $\nu\text{O}-^2\text{H}$ uwikłane w międzycząsteczkowe i wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania.

Rejon $1750-1500 \text{ cm}^{-1}$

Występują tu drgania rozciągające wiązań podwójnych $\nu\text{C}=\text{O}$, $\nu\text{C}=\text{N}$, $\nu\text{C}=\text{C}$.

TABELA 13

Rodzaj drgania	$\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$	$\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$	$\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$	ϵCyd
$\nu\text{C}=\text{O}$	1715 cm^{-1}	1715 cm^{-1}	1720 cm^{-1}	1675 cm^{-1}
$\nu\text{C}=\text{N}$; $\nu\text{C}=\text{C}$	1640 cm^{-1}	1625 cm^{-1}	1630 cm^{-1}	1615 cm^{-1}

Drgania rozciągające dla grupy karbonylowej w $\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ (widmo nr 8) oraz w $\epsilon\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ występują przy 1715 cm^{-1} i są przesunięte o 40 cm^{-1} w stronę wyższej częstości w stosunku do drgań walencyjnych grupy karbonylowej w ϵCyd , co świadczy o tym, że grupa karbonylowa w solach ϵCyd tj. w azotanie i fosforanie, podobnie jak w chlorowodorku, nie jest uwikłana w mezomerię laktam-laktim.

Pasma drgań rozciągających trzech wiązań podwójnych $\nu\text{C}=\text{N}$ i $\nu\text{C}=\text{C}$ ($6\text{C}=\text{C}5-4\text{C}=\text{N}-8\text{C}=7\text{C}$) są najsilniej przesunięte batochro-

Wystąpiła tu grupa rozpuszczona w wodzie, która woda jest słabo przewodząca, a woda z dodatkiem Ca^{2+} i Mg^{2+} jest silnie przewodząca. Woda ta jest twarda i zawiera w sobie Ca^{2+} i Mg^{2+} . Woda ta jest twarda i zawiera w sobie Ca^{2+} i Mg^{2+} . Woda ta jest twarda i zawiera w sobie Ca^{2+} i Mg^{2+} .

Tabela 13

Wzrost (cm)	Waga (kg)	Temperatura ciała ($^{\circ}\text{C}$)	Ciężar ciała (kg)
170	70	37,0	70
175	75	37,0	75

Wzrost i waga ciała są wprost proporcjonalne do temperatury ciała. Wzrost i waga ciała są wprost proporcjonalne do temperatury ciała. Wzrost i waga ciała są wprost proporcjonalne do temperatury ciała. Wzrost i waga ciała są wprost proporcjonalne do temperatury ciała.

mowo w obojętnej ϵ Cyd (1615 cm^{-1}), co świadczy o ich najsilniejszej koniugacji w tym związku. Protonowanie zachodzące na atomie azotu N4 prowadzi do wyraźnego zaburzenia koniugacji tych wiązań, co manifestuje się przesunięciem hipsochromowym pasm na widmach IR odpowiednio o 10, 15 i 25 cm^{-1} w solach fosforanowych, chlorowodorkowych i azotanowych. Dane te zdają się świadczyć o istotnych różnicach w strukturze elektronowej protonowanych kationów ϵ Cyd w zależności od typu oddziaływujących z nimi przeciwanionów. Najmniej deformującym koniugację trzech wiązań podwójnych jest anion fosforanowy a najsilniej anion azotanowy.

W tym pierwszym przypadku może to być spowodowane domniemanym (z widma IR) wiązaniem wodorowym w punkcie inwersji ($4\text{C}=\text{N}\dots\text{H}^+\dots\text{O}_4\text{PH}_2^-$), w którym zakładam, że protonacja atomu azotu N4 jest połowiczna, a więc także istotnie mniejszy ładunek dodatni jest zlokalizowany na fragmencie etenocytozyniowym układu. W przypadku azotanu i chlorowodorku natomiast protonacja na N4 jest pełna i system oddziaływań międzycząsteczkowych jest podobny, o czym świadczą profile pasm w rejonie $2500\text{--}2320 \text{ cm}^{-1}$. W przypadku anionu NO_3^- istnieje możliwość utworzenia, oprócz silnego wiązania wodorowego $\text{N}^+\text{--H}\dots\text{ON}^- \text{O}_2$, dodatkowego wiązania przez ten sam anion z korzystnie usytuowanym "kwaśnym" atomem wodoru z grupy 5C--H . Zakładam, że tego typu oddziaływanie anionu azotanowego z fragmentem kationowym ϵCydH^+ zakłóci w większym stopniu koniugację trzech wiązań podwójnych aniżeli oddziaływanie anionu chlorkowego z grupą $4\text{N}^+\text{--H}$. W efekcie w soli azotanowej ϵ Cyd położenie pasm absorpcji $\nu\text{C}=\text{C}$ i $\nu\text{C}=\text{N}$ jest najmniej przesunięte batochromowo, czyli najbardziej

nowo wchłapanej wody (10^{-2} cm² s⁻¹), co świadczy o...

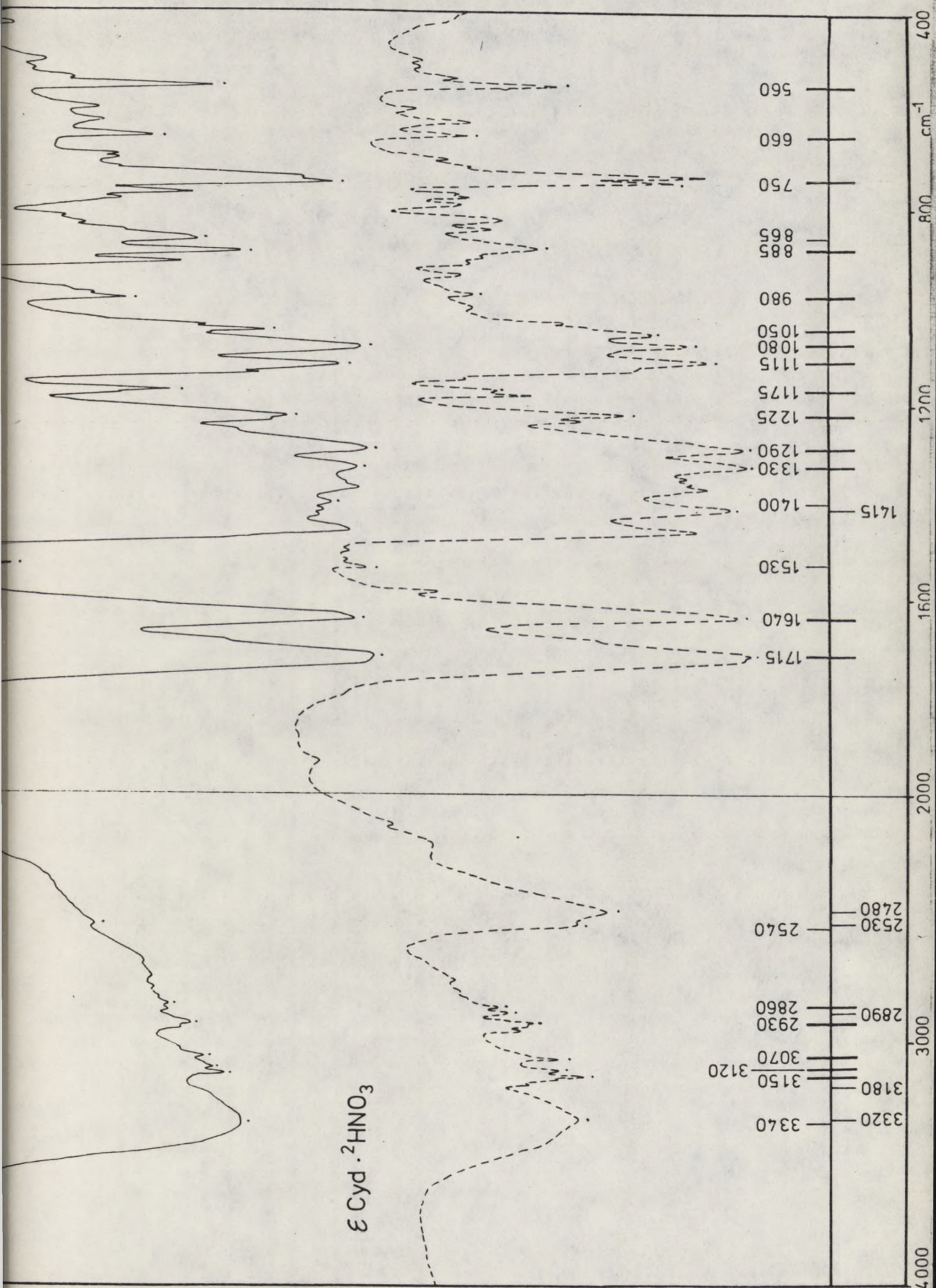
niezależności kontroli w tym zakresie. Przewodność...
 stancie zjawiska w tym zakresie, zwrócić uwagę na...
 tych zjawisk, co manifestuje się...
 pism na widmach IR obserwowano o 10,12 i 25...
 fluorowanych, chlorowanych, a także...
 się świadczyć o istnieniu...
 rotacyjnych...
 tych z...
 trzech...
 anion azotanowy.

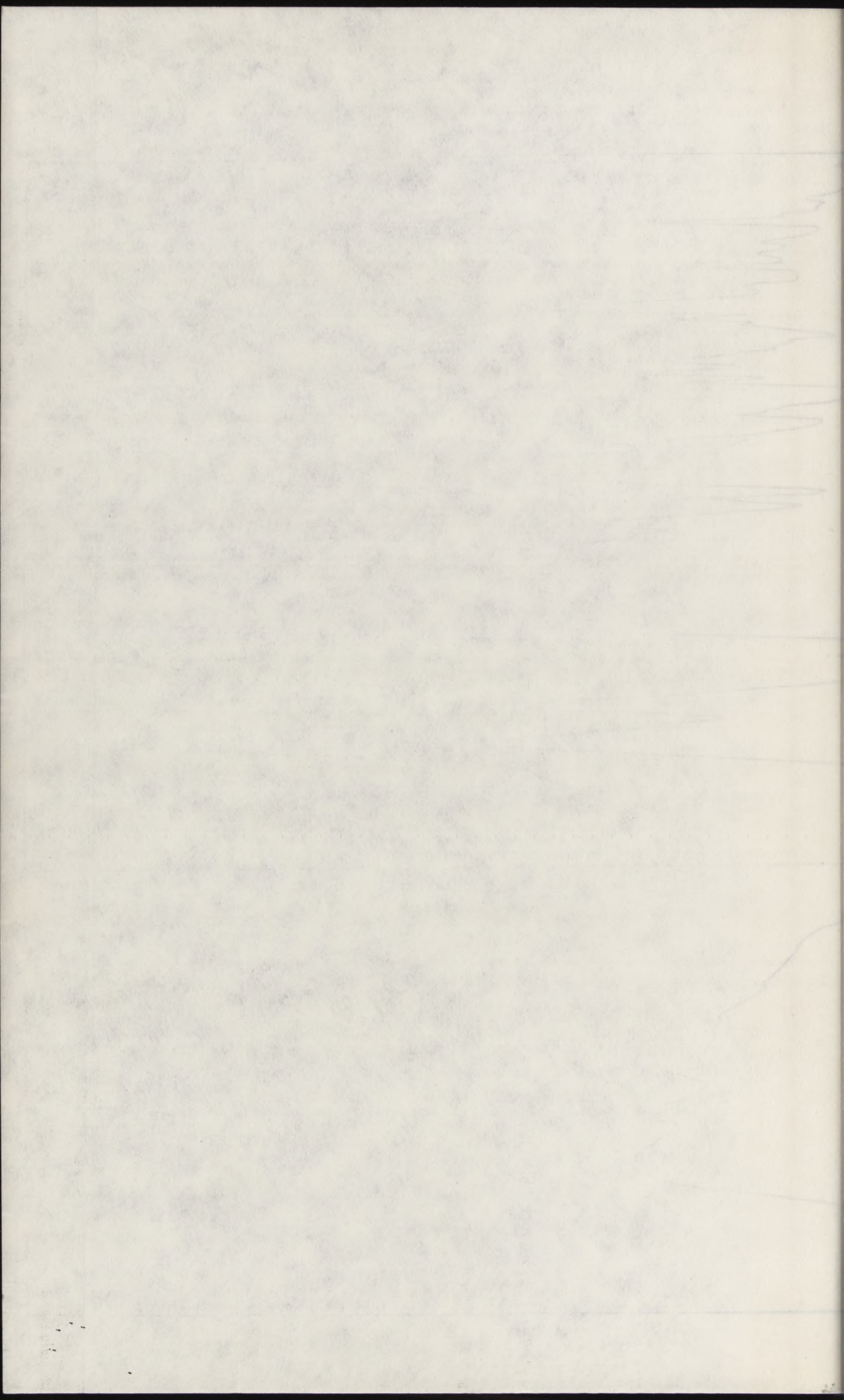
W tym pierwszym przypadku...
 anion (z widma IR) w...
 (2000-1000 cm⁻¹)...
 zjawiska...
 niek...
 udziału...
 cja...
 jest...
 cm⁻¹...
 udział...
 w...
 w...
 działanie...
 z...
 anion...
 efekt...
 1000

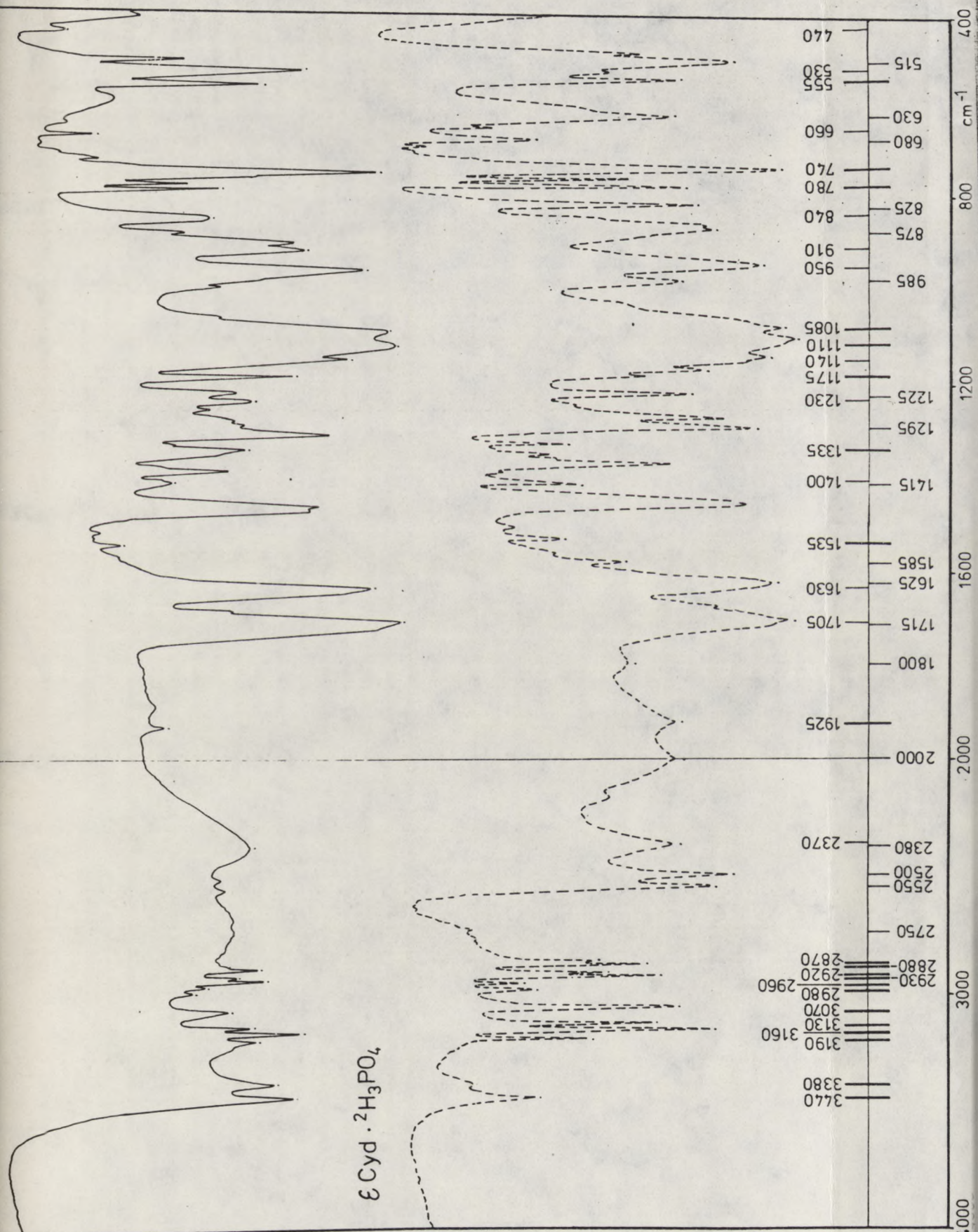
się różni od położenia tych pasm w ϵ Cyd.

Przedstawiona interpretacja widm IR, mimo że zgodna z wartościami obliczonych gęstości elektronowych (schemat 9) wymaga potwierdzenia na drodze rentgenograficznej.

18
19
20
21
22





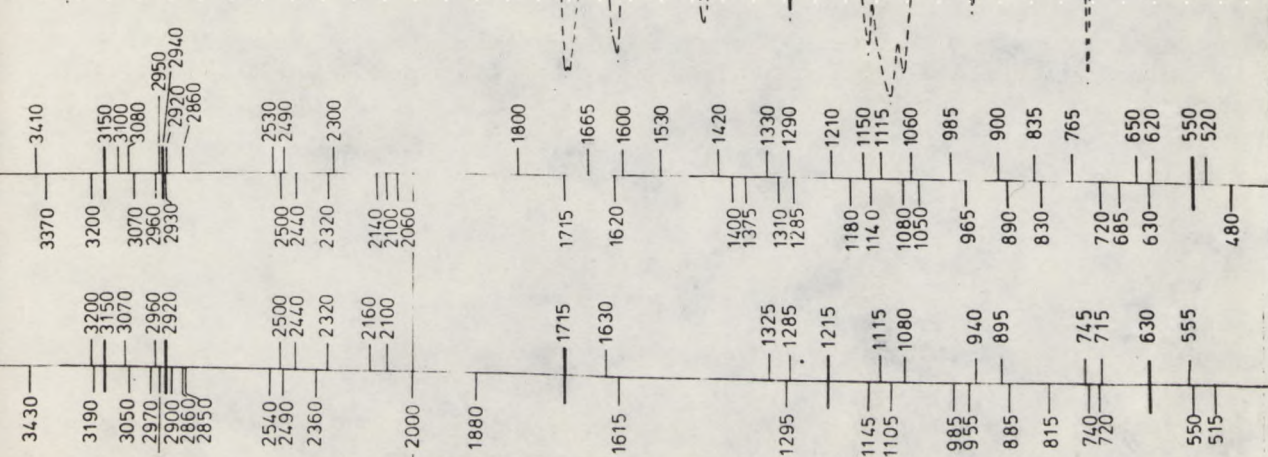
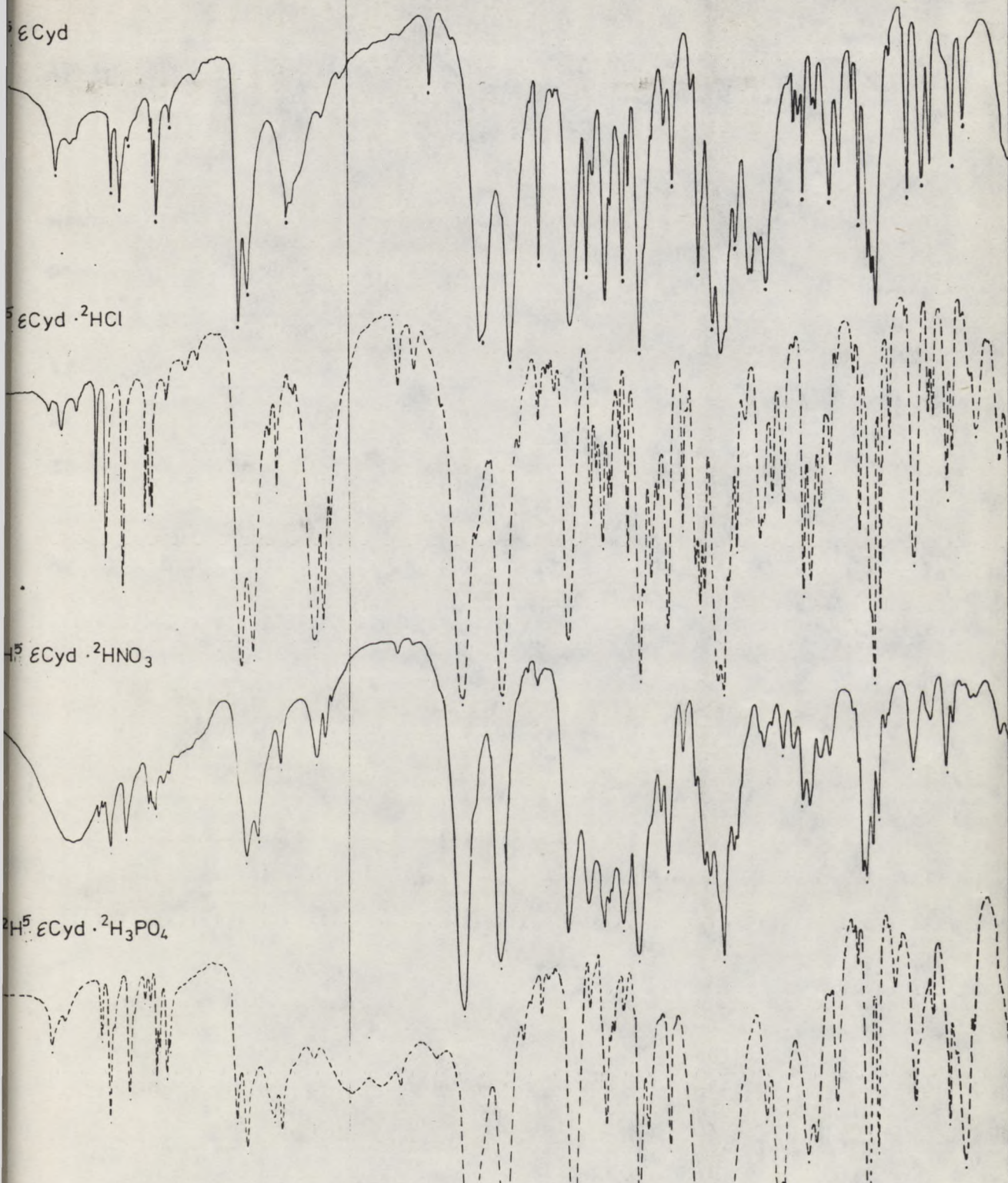


$\epsilon\text{Cyd} \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$

Widmo nr 9

FLUOROLUB

NUJOL



Widmo nr 10



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

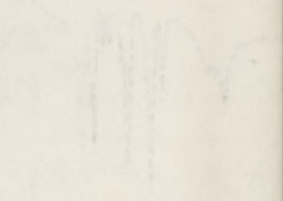


Fig. 4

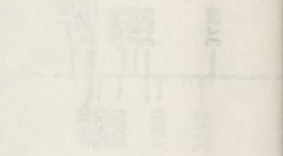


Fig. 5

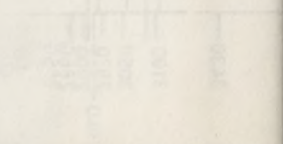


Fig. 6

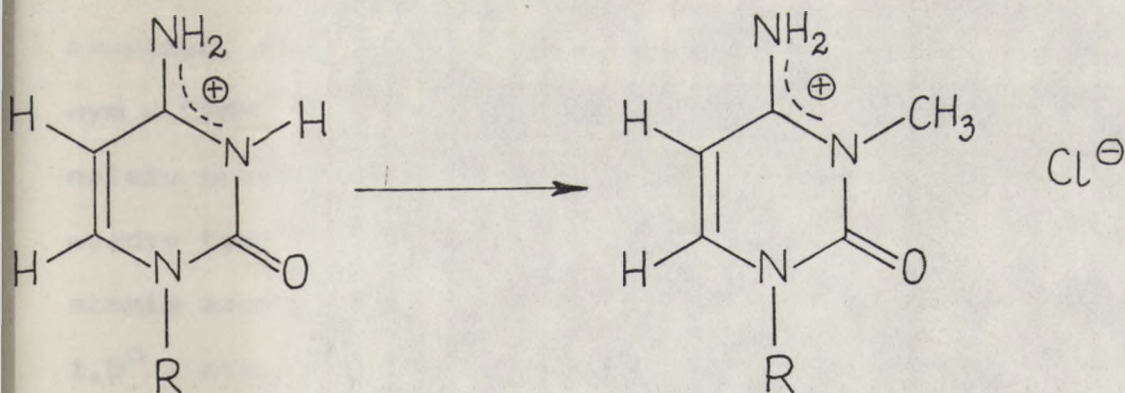
IV.8. Strukturalne studia porównawcze kationów CydH^+ i 3-MeCyd^+

Kolejne pytanie brzmi: jakie zmiany konformacyjne wprowadza zastąpienie w kationie cytydyniowym (CydH^+) atomu wodoru przy atomie azotu N3 grupą metylową (3-MeCyd^+)? [117]

W tym celu otrzymałam następujące sole 3-MeCyd :

- 1) $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{SO}_4^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ [108]
- 2) $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$ [109]
- 3) $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ [110]

Interesują mnie głównie różnice strukturalne między N3-protonowanym i N3-metylowanym kationem cytydyniowym.



Rys. 24

Na rysunku 25 przedstawiono długości wiązań i wartości kątów walencyjnych dla kationu 3-metylocytydyniowego w jego soli chlorkowej.

1948

1949

1950

1951

1952

1953

1954

1955

1956

1957

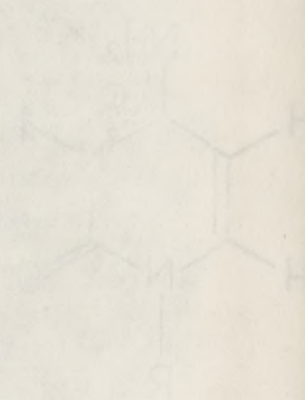
1958

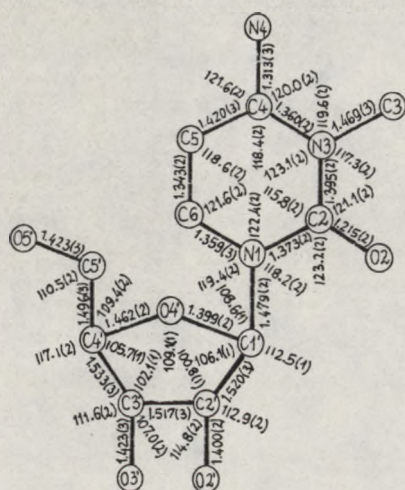
1959

1960

1961

1962





Rys. 25

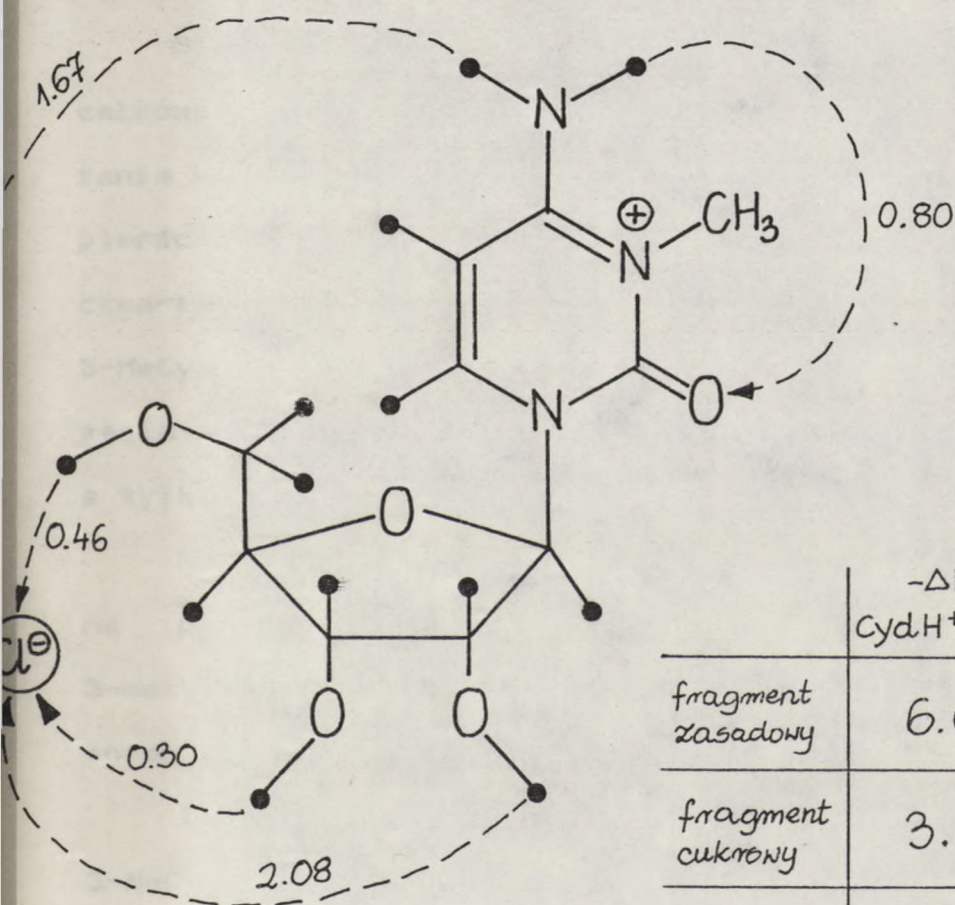
Porównując wartości kątów i długości wiązań przedstawione na rys. 25 z wartościami ustalonymi dla $\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$ [109] można zauważyć, że różnice strukturalne między fragmentem cytozyniowym w CydH^+ i 3-MeCyd^+ są nieduże. Z tego też powodu nie należy oczekiwać wyraźnych różnic w strukturze elektronowej między tymi dwoma kationami. Po zastąpieniu atomu wodoru przy atomie azotu N3 grupą metylową zmniejsza się kąt C2-N3-C4 o $1,8^\circ$ i nieznacznie wydłuża się wiązanie N3-C o ok. $0,01 \text{ \AA}$.

Z danych rentgenograficznych wynika, że konformacja kationu 3-MeCyd^+ w soli chlorkowej jest prawie identyczna z konformacją, która charakteryzuje kation cytydiniowy w soli chlorowodorkowej ($\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$) (Tabela 14)

Drastycznym zmianom ulega natomiast system wiązań wodorowych (Rys. 26), ponieważ w kationie 3-MeCyd^+ nie występuje najsilniejsza grupa protonodonorowa występująca w

[The page contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the document. The text is too light to transcribe accurately.]

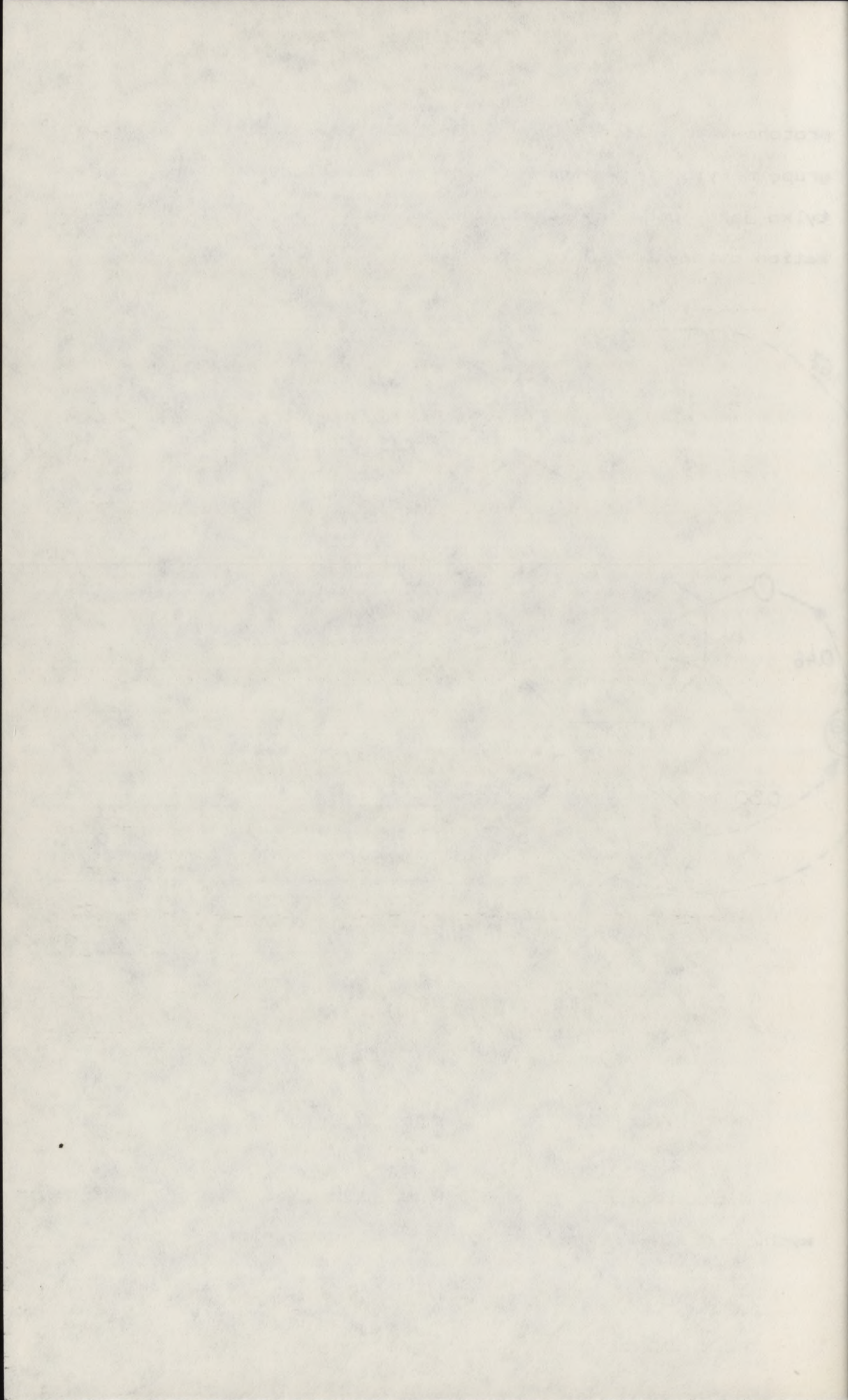
protonowanym kationie CydH^+ . Została ona zablokowana przez grupę metylową i w efekcie fragment 3-metylocytozyniowy działa tylko jako podwójny protonodonor, podczas gdy protonowany kation cytozyniowy jako potrójny.



	$-\Delta H^\circ$ $\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$	$-\Delta H^\circ$ $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$
fragment zasadowy	6.05	3.27
fragment cukrowy	3.17	2.84
anion chlorkowy	8.44	4.52
$\Sigma -\Delta H^\circ$ w Kcal/mol	17.66	10.63

Rys. 26

W cząsteczce $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$ występuje pięć wiązań wodorowych. Grupa $\text{N4}^+\text{H}_2$ jest podwójnym protonodonorem: $\text{N4-H}^+ \dots \text{Cl}^-$ i



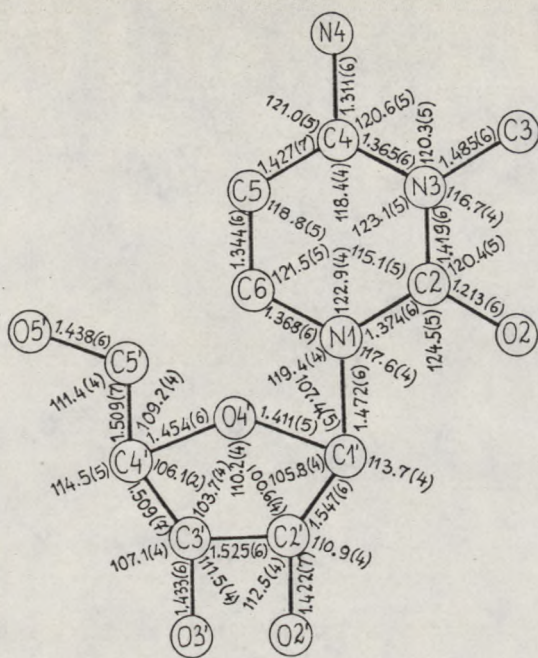
N4-H''...O2. Poza tym donorami są grupy hydroksylowe z pierścienia cukrowego O2'-H...Cl⁻, O3'-H...Cl⁻ i O5'-H...Cl⁻. Anion chlorkowy występuje tu jako czterokrotny protonoakceptor. Protonoakceptorem jest jeszcze w 3-MeCyd⁺·Cl⁻ atom tlenu z grupy karbonylowej.

Sieci wiązań wodorowych w 3-MeCyd⁺·Cl⁻ i CydH⁺·Cl⁻ są całkowicie inne. W CydH⁺·Cl⁻ anion chlorkowy tworzy trzy wiązania wodorowe z grupami protonodonorowymi umieszczonymi w pierścieniu heterocyklicznym (są to N4-H', N4-H'' i N3-H) oraz czwarte wiązanie wodorowe z grupą 2'O-H fragmentu cukrowego. W 3-MeCyd⁺·Cl⁻ jest odwrotnie. Anion chlorkowy tworzy trzy wiązania wodorowe z protonami trzech grup O-H fragmentu cukrowego a tylko jedno z grupą N⁺4-H fragmentu heterocyklicznego.

Na przykładzie azotanu 3-metylocytydyny chcę odpowiedzieć na pytanie, jakie zmiany konformacyjne w kationie 3-metylocytydyniowym wprowadza anion azotanowy zastępując anion chlorkowy.

Długości wiązań i wartości kątów walencyjnych w kationie 3-MeCyd⁺ w krystalicznej soli azotanowej (rys. 27) są bardzo zbliżone do tych, które ustalono w soli chlorkowej (rys. 25). Wyjątek stanowi wiązanie C2-N3, które w kationie 3-MeCyd⁺ soli azotanowej jest dłuższe o 0,026 Å w stosunku do wartości ustalonych w soli chlorkowej. Kąt C2-N3-C4 jest natomiast identyczny z tym, który określono w 3-MeCyd⁺·Cl⁻ i wynosi 123,1°.

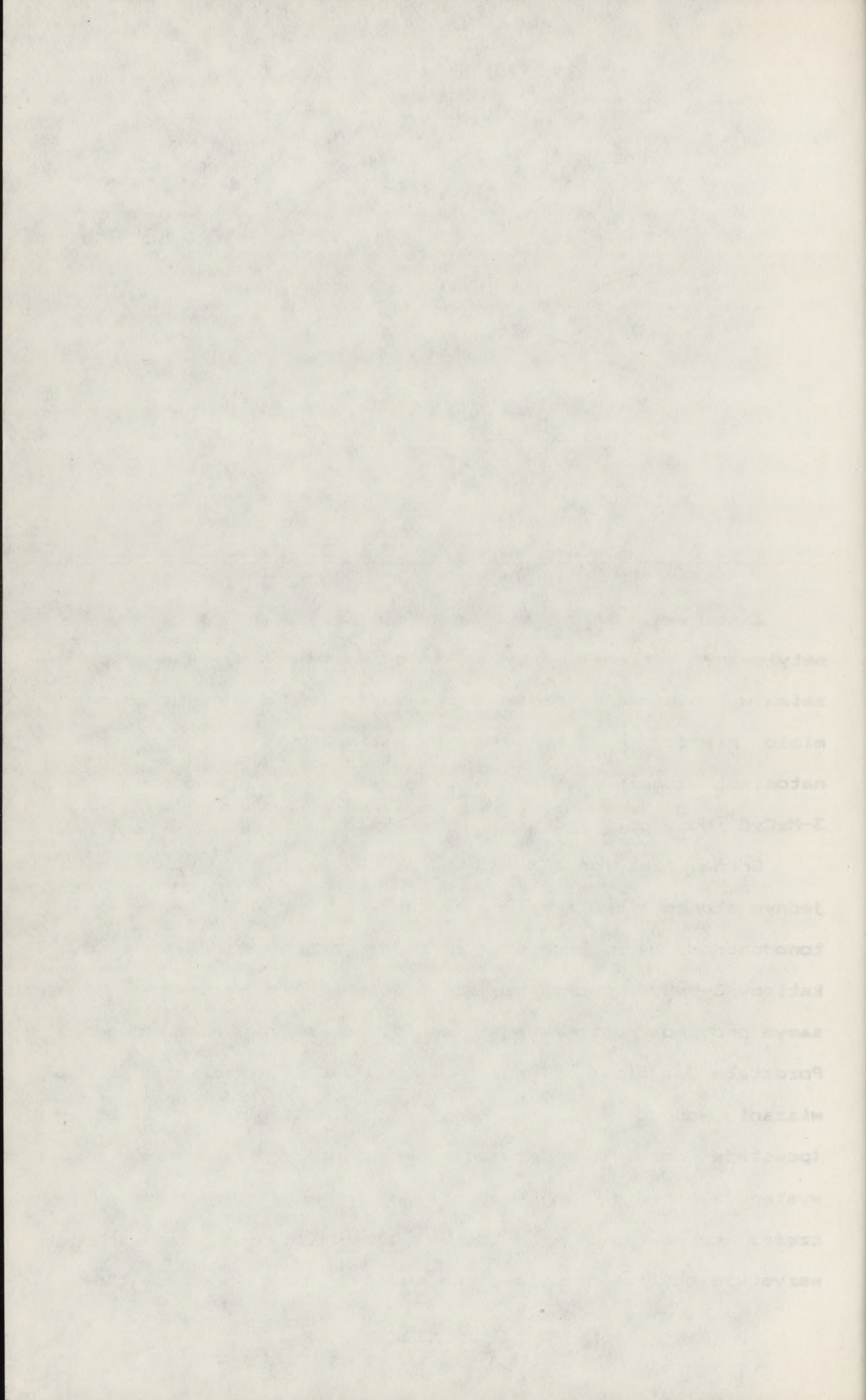
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100

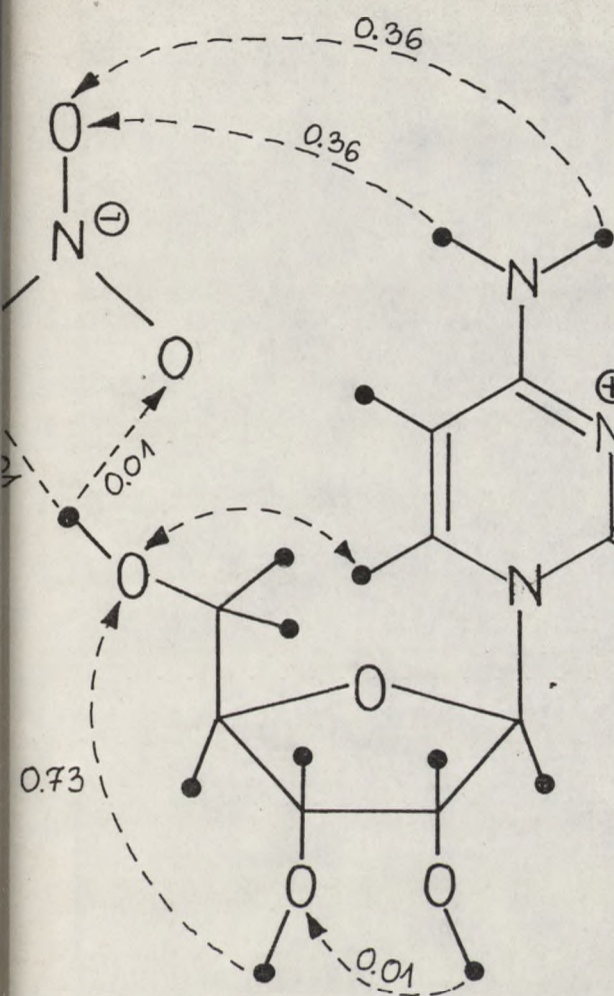


Rys. 27

Zastąpienie anionu chlorkowego przez anion azotanowy w metylowanym kationie 3-MeCyd⁺ nie wprowadziło zasadniczych zmian w konformacji fragmentu cukrowego, co – przypominam – miało miejsce w protonowanych kationach CydH⁺. Nastąpiły natomiast znaczne zmiany w systemie wiązań wodorowych w 3-MeCyd⁺·NO₃⁻, co przedstawia rysunek 28 (porównaj z rys. 26).

Grupa egzoaminowa N4-H₂ tworzy dwa wiązania wodorowe z jednym atomem tlenu z anionu azotanowego z tym, że grupy protonodonorowe N4-H pochodzą z innej cząsteczki (czyli dwa kationy 3-MeCyd⁺ tworzą po jednym wiązaniu wodorowym z tym samym protonoakceptorowym atomem tlenu anionu azotanowego). Pozostałe dwa atomy tlenu z anionu NO₃⁻ tworzą po jednym wiązaniu wodorowym z tą samą grupą protonodonorową O5'-H (powstaje rozwidlane wiązanie wodorowe). W 3-MeCyd⁺·NO₃⁻ występują ponadto dwa wiązania wodorowe międzykationowe w części cukrowej O3'-H...O5' i O2'-H...O3'. W ten sposób wszystkie możliwe grupy protonodonorowe zostały wykorzystane.





	$-\Delta H^\circ$ Cyd $H^+ \cdot NO_3^-$	$-\Delta H^\circ$ 3-MeCyd $^+ \cdot NO_3^-$
fragment zasadowy	4.44	0.72
fragment cukrowy	4.58	1.49
anion azotanowy	4.55	0.74
$\Sigma -\Delta H^\circ$ w Kcal/mol	13.57	2.95

Rys. 28

Protonoakceptorami są trzy atomy tlenu z anionu NO_3^- oraz atomy tlenu O3' i O5' z fragmentu cukrowego. Wszystkie wiązania wodorowe występujące w cząsteczce $3\text{-MeCyd}^+ \cdot NO_3^-$ zostały sklasyfikowane jako słabe i bardzo słabe. W $3\text{-MeCyd}^+ \cdot NO_3^-$ występuje również bliski kontakt wewnątrzcząsteczkowy C6-H...O5'.



Protein ...
 Class ...
 ...
 ...
 ...

System wiązań wodorowych i ich energię dla $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ przedstawiono na rys. 16. Na rys. 28 dla porównania podano energię wiązań wodorowych występujących w $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$.

W celu wnikliwego porównania wpływu przeciwanionów Cl^- i NO_3^- na konformację protonowanych i metylowanych kationów cytydyniowych (CydH^+ i 3-MeCyd^+) w tabeli 14 umieściłam wartości czterech parametrów, które ilościowo charakteryzują konformację całych kationów, a szczególnie wnikliwie ich fragmentów cukrowych. Dla celów porównawczych zamieściłam również te dane dla Cyd i metylosiarczanu 3-metylocytydyny ($3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{SO}_4^-$).

TABELA 14

	Parametry pseudorotacji			Kąty torsyjne	
	P	konform. cukru	ν_m	γ (łańcuch boczny)	χ (wiązanie glikozyd.)
$3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$	163,0	2E	40,3	55,2 g ⁺	45,2
$3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$	168,1	2T_3	37,0	53,6 g ⁺	50,7
$\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$	162,1	2E	40,3	53,5 g ⁺	45,7
$\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$	12,7	3T_2	35,4	53,6 g ⁺	17,0
$3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{SO}_4^-$	169,4	2T_3	38,4	62 g ⁺	46
Cyd	9,1	3T_2	37,9	47,1 g ⁺	18,0

[P, ν_m , γ , χ w stopniach ($^\circ$)]

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, że parametry opisujące konformację w $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ są bardzo podobne do tych obserwowanych w innych kationach 3-metylocytydyniowych, tzn. w $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$ i $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{SO}_4^-$.

1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025

Year	...
1917	...
1918	...
1919	...
1920	...
1921	...
1922	...
1923	...
1924	...
1925	...
1926	...
1927	...
1928	...
1929	...
1930	...
1931	...
1932	...
1933	...
1934	...
1935	...
1936	...
1937	...
1938	...
1939	...
1940	...
1941	...
1942	...
1943	...
1944	...
1945	...
1946	...
1947	...
1948	...
1949	...
1950	...
1951	...
1952	...
1953	...
1954	...
1955	...
1956	...
1957	...
1958	...
1959	...
1960	...
1961	...
1962	...
1963	...
1964	...
1965	...
1966	...
1967	...
1968	...
1969	...
1970	...
1971	...
1972	...
1973	...
1974	...
1975	...
1976	...
1977	...
1978	...
1979	...
1980	...
1981	...
1982	...
1983	...
1984	...
1985	...
1986	...
1987	...
1988	...
1989	...
1990	...
1991	...
1992	...
1993	...
1994	...
1995	...
1996	...
1997	...
1998	...
1999	...
2000	...
2001	...
2002	...
2003	...
2004	...
2005	...
2006	...
2007	...
2008	...
2009	...
2010	...
2011	...
2012	...
2013	...
2014	...
2015	...
2016	...
2017	...
2018	...
2019	...
2020	...
2021	...
2022	...
2023	...
2024	...
2025	...

...

Nie obserwuje się również większych zmian tych parametrów w parze $\text{CydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$ i $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$. Wyraźna różnica występuje natomiast między parą $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ i $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$, szczególnie w obrębie wartości fazowego kąta pseudorotacji P. W $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ wartość P wynosi $12,7^\circ$, a w $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ P $168,1^\circ$. Wartości te wskazują na inne konformacje pierścieni cukrowych i tak w $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ pierścień rybozy występuje w konformacji 3'endo (3T_2), a w $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ w konformacji 2'endo (2T_3). Obserwuje się też znaczne różnice w wartościach torsyjnego kąta χ wokół wiązania glikozydowego, mimo że obie wartości mieszczą się w zakresie umownej konformacji anti.

Widma IR $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$, $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ i $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{CH}_3\text{SO}_4^-$

Struktury molekularne i krystaliczne wymienionych trzech soli $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{X}^-$, rozwiązane za pomocą analizy rentgenograficznej [108,109,110] staram się porównać z widmami w podczerwieni. Do porównań, z wyjaśnionych już przyczyn, używam widm preparatów D,N deuterowanych oraz dodatkowo selektywnie deuterowanych w pozycji C5.

W rejonie $3200\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$, w którym obserwuje się drgania walencyjne wiązań $\nu\text{C-H}$ oraz w rejonie drgań rozciągających wiązań podwójnych tzn. $1750\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ widma IR trzech soli 3-metylocytydyniowych są bardzo podobne. Dane odnośnie tych dwóch zakresów zebrałam w Tabeli 15 (widma nr 11,12,13).

[The page contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the document. The text is arranged in several paragraphs and is difficult to decipher.]

TABELA 15

Rejon [cm ⁻¹]	Rodzaj drgania	3-MeCyd ⁺ ·Cl ⁻ (widmo 11)	3-MeCyd ⁺ ·NO ₃ ⁻ (widmo 12)	3-MeCyd ⁺ ·CH ₃ SO ₄ ⁻ (widmo 13)
od 3200	νC5-H	3110 cm ⁻¹	3100 cm ⁻¹	3130 cm ⁻¹
do 3000	νC6-H	3060 cm ⁻¹	3070 cm ⁻¹	3070 cm ⁻¹
od 3000	ν-CH ₃ asym	2930 cm ⁻¹	2920 cm ⁻¹	2920 cm ⁻¹
do 2800	ν-CH ₃ sym	2870 cm ⁻¹	2880 cm ⁻¹	
od 1750	νC=O	1700 cm ⁻¹	1710 cm ⁻¹	1705 cm ⁻¹
do 1500	drg. pierśc.	1570 cm ⁻¹	1575 cm ⁻¹	1570 cm ⁻¹
		1535 cm ⁻¹	1525 cm ⁻¹	1530 cm ⁻¹
		1640 cm ⁻¹	1660 cm ⁻¹	1665 cm ⁻¹
	N4-C4			

W rejonie 3000–2800 cm⁻¹, oprócz drgań rozciągających sześciu wiązań νC-H z pierścienia cukrowego, których pasm absorpcji nie analizuję, występują dodatkowe dwa pasma wywodzące się z drgań rozciągających grupy metylowej: νCH₃ symetryczne i νCH₃ asymetryczne, których liczby falowe podano w tabeli 15.

W widmach IR trzech soli 3-metylocytydyny deuterowanych selektywnie w pozycji C5, pasmo zlokalizowane przy wyższych liczbach falowych, a pochodzące od drgań rozciągających νC-H ulega zanikowi lub znacznemu zmniejszeniu intensywności. Stąd można wnioskować, że pochodzi ono od drgań walencyjnych νC5-H.

Znaczne podobieństwa widm IR porównywanych trzech soli 3-Me cytydyniowych, szczególnie w rejonie liczb falowych 1750–1500 cm⁻¹, świadczą o bardzo podobnej strukturze elektronowej kationów 3-MeCyd⁺, na które nie mają większego wpływu towarzyszące przeciwaniony.

TABLE 12

Year	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960
Production (1000 tons)	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Consumption (1000 tons)	900	950	1000	1050	1100	1150	1200	1250	1300	1350	1400
Exports (1000 tons)	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600
Imports (1000 tons)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stocks (1000 tons)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Balance (1000 tons)	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600

The data in this table show the production, consumption, exports, imports, stocks, and balance of a commodity over a period of 11 years (1950-1960). The production of the commodity shows a steady increase from 1000 thousand tons in 1950 to 2000 thousand tons in 1960. The consumption also shows a steady increase from 900 thousand tons in 1950 to 1400 thousand tons in 1960. The exports of the commodity show a steady increase from 100 thousand tons in 1950 to 600 thousand tons in 1960. The imports of the commodity are zero throughout the period. The stocks of the commodity are zero throughout the period. The balance of the commodity shows a steady increase from 100 thousand tons in 1950 to 600 thousand tons in 1960.

Widma IR porównywanych trzech soli różnią się między sobą znacznie w rejonie 2800-1900 cm^{-1} , gdzie występują pasma absorpcji wywodzące się z drgań walencyjnych wiązań $\nu\text{N}-^2\text{H}$ i $\nu\text{O}-^2\text{H}$, które są uwikłane w różnych systemach wiązań wodorowych.

W Tabeli 16 zebrano dane odnośnie wiązań wodorowych występujących w krystalicznych preparatach azotanów i chlorków 3-MeCyd. W tabeli tej podjęłam próbę korelacji względnej energii poszczególnych wiązań wodorowych ($-\Delta H^0$) z liczbami falowymi pasm absorpcji występującymi w widmach IR preparatów deuterowanych.

TABELA 16

Do-H		3-MeCyd ⁺ ·Cl ⁻			3-MeCyd ⁺ ·NO ₃ ⁻		
		...Ac	$-\Delta H^0$ $\frac{\text{okcal}}{\text{mol}}$	ν cm^{-1}	...Ac	$-\Delta H^0$ $\frac{\text{okcal}}{\text{mol}}$	ν cm^{-1}
zasada heterocykl.	N4-H'	...Cl ⁻	1,67	2320	...01 (NO ₃ ⁻)	0,36	od 2380
	N4-H''	...02	0,802	2430	...01 (NO ₃ ⁻)	0,36	do 2480
fragment cukrowy	02'-H	...Cl ⁻	2,080	2280	...03'	0,01	2500
	03'-H	...Cl ⁻	0,307	2570	...05'	0,735	2320
	05'-H	...Cl ⁻	0,460	2500	...02 (NO ₃ ⁻)	0,01	2600
					...03 (NO ₃ ⁻)	0,01	2650

Mimo że prowadzona przeze mnie próba korelacji względnej energii wiązań wodorowych (obliczona z danych rentgenograficznych) z położeniem pasm absorpcji w widmach IR preparatów O,N deuterowanych wypadła niezadowalająco, zdecydowałam się jednak oprzeć na danych w niej umieszczonych oraz odwołać się do widm IR (widma nr 11,12) i zwrócić uwagę na istotne różnice występujące w strukturach krystalicznych obu preparatów. Różnice te

... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..

...
...
...
...
...

... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..

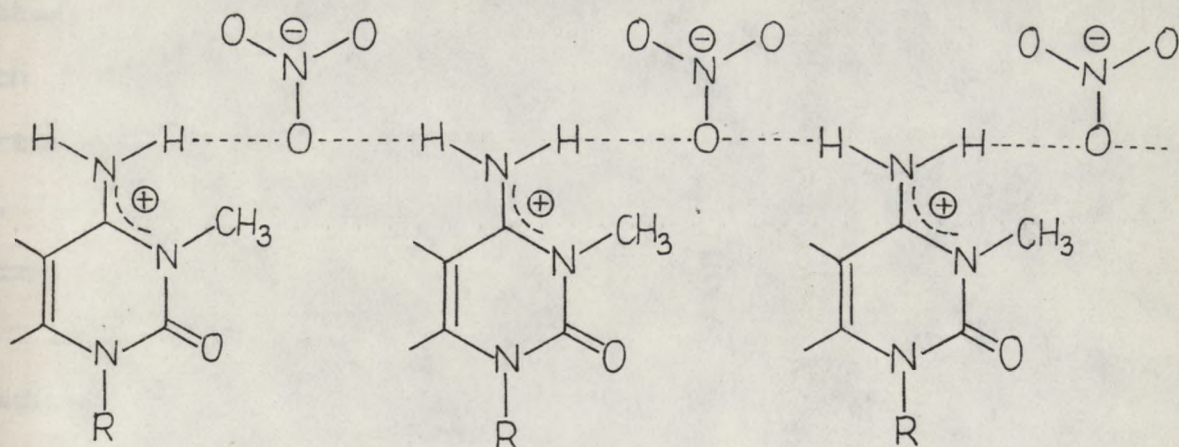
nie pozwalają przeprowadzić względnej analizy porównawczej między nimi w sposób podobny, jaki z powodzeniem można było zastosować do porównania protonowanych kationów CydH^+ i ϵCydH^+ w obecności anionów chlorkowych. Kation 3-MeCyd^+ różni się w sposób zasadniczy od protonowanego kationu CydH^+ przede wszystkim trwałością wynikającą z bardzo dużych różnic w zasadowości Cyd i 3-MeCyd , co dobitnie wyrażają wartości pK_a obu zasad: 4,1 i 8,71. W efekcie deprotonacja CydH^+ i przekształcenie w Cyd zachodzi już w środowisku słabo kwaśnym, podczas gdy deprotonacja kationu 3-MeCyd^+ zachodzi dopiero w środowisku wyraźnie zasadowym (pH 8-9). Protonowany kation CydH^+ jest o cztery rzędy wielkości silniejszym kwasem aniżeli kation 3-MeCyd^+ , który posiada pewne cechy czwartorzędowych soli amoniowych.

Względna trwałość kationu 3-MeCyd^+ stwarza mniejsze możliwości jego silnych oddziaływań z przeciwanionami. W obu porównywanych w tabeli 16 solach najsilniejsze własności protonodonorowe posiadają grupy OH fragmentu cukrowego (2'OH w soli chlorkowej i 5'OH w soli azotanowej), a nie grupy 4N-H z fragmentu heterocyklicznego. Stabilność kationu 3-MeCyd^+ i mniejsza podatność fragmentu heterocyklicznego do heteroasocjacji nie oznacza utraty możliwości zróżnicowanego oddziaływania kationów 3-MeCyd^+ z różnymi przeciwanionami - świadczą o tym dane w tabeli 16. Anion chlorkowy tworzy cztery wiązania wodorowe średnio silne (1,67-2,08 kcal/mol) i słabe (0,3 i 0,46 kcal/mol) z trzema grupami OH i jedną grupą $\text{N}^+\text{4-H}$ skupiając wokół siebie w różny sposób zasocjowane cztery kationy 3-MeCyd^+ , które między sobą są połączone międzykationowym wią-

1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025

zaniem wodorowym $4N^+ - H \dots O = C2$. Sumaryczna energia omówionych wiązań wodorowych w chlorku 3-MeCyd^+ jest blisko dwukrotnie niższa niż w chlorowodorku CydH^+ (rys. 26). Wśród wiązań tworzących sieć krystaliczną $3\text{-MeCyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$ nie ma wiązań wodorowych bardzo słabych i wątpliwych, dlatego można założyć, że wytworzona sieć wiązań deuterowych w krystalicznych preparatach O,N deuterowanych będzie podobnej kondycji. Świadczą o tym bardzo podobne profile pasm νOH , $\nu\text{N-H}$ oraz $\nu\text{O}^2\text{H}$ i $\nu\text{N}^2\text{H}$ w widmach IR zwykłych i deuterowanych (widmo nr 11).

Zdecydowanie inaczej oddziałuje anion NO_3^- z kationem 3-MeCyd^+ . W miejsce skupisk czterokationowych wokół anionów chlorkowych, w soli azotanowej dominuje łańcuchowa homoasocjacja fragmentów cukrowych ($3'\text{O-H} \dots \text{O}5'$) silnie ze sobą powiązanych poprzez łańcuchową poliasocjację fragmentów heterocyklicznych wg schematu:



Oprócz trzech wymienionych stosunkowo słabych wiązań wodorowych, które jednak decydują o głównym szkielecie wiązań

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is arranged in several lines and is too light to transcribe accurately.

wodorowych w strukturze krystalicznej $3\text{-MeCyd}^+\cdot\text{NO}_3^-$, w soli tej występują trzy dalsze bardzo słabe wiązania wodorowe. Dwa z nich mają charakter wiązań rozgałęzionych, w których donorem jest grupa $\text{O5}'\text{H}$, a akceptorami dwa atomy tlenu z tego samego anionu NO_3^- . Trzecie bardzo słabe wiązanie wodorowe występuje między grupami $2'\text{O}-\text{H}\dots\text{O3}'$ i spina dodatkowo łańcuchy homoasocjowanych kationów we fragmentach cukrowych. Na podkreślenie zasługuje niezwykle niska sumaryczna, względna energia sieci wiązań wodorowych w azotanie 3-MeCyd^+ (ponad czterokrotnie niższa od sumarycznej energii wiązań wodorowych w protonowanym azotanie cytydyny, rys. 28). Być może, że obliczona z danych rentgenograficznych sumaryczna energia sieci wiązań wodorowych w krystalicznym azotanie 3-MeCyd^+ jest w rzeczywistości wyższa na skutek efektu kooperatywnego, o czym świadczą położenia $\nu\text{O}-\text{H}$ i $\nu\text{N}-\text{H}$ oraz $\nu\text{O}-^2\text{H}$ i $\nu\text{N}-^2\text{H}$ w widmach IR preparatu zwykłego i deuterowanego. Nie można jednak wykluczyć, że sieć wiązań deuterowych występujących w preparacie deuterowanym azotanu 3-MeCyd^+ różni się zasadniczo od sieci wiązań wodorowych preparatu zwykłego, a w takim przypadku próba korelacji wartości zgromadzonych w tabeli 16 jest całkowicie bezpodstawna. Tę sprawę w przyszłości rozstrzygnie analiza rentgenograficzna monokryształu D,N deuterowanego azotanu 3-MeCyd^+ .

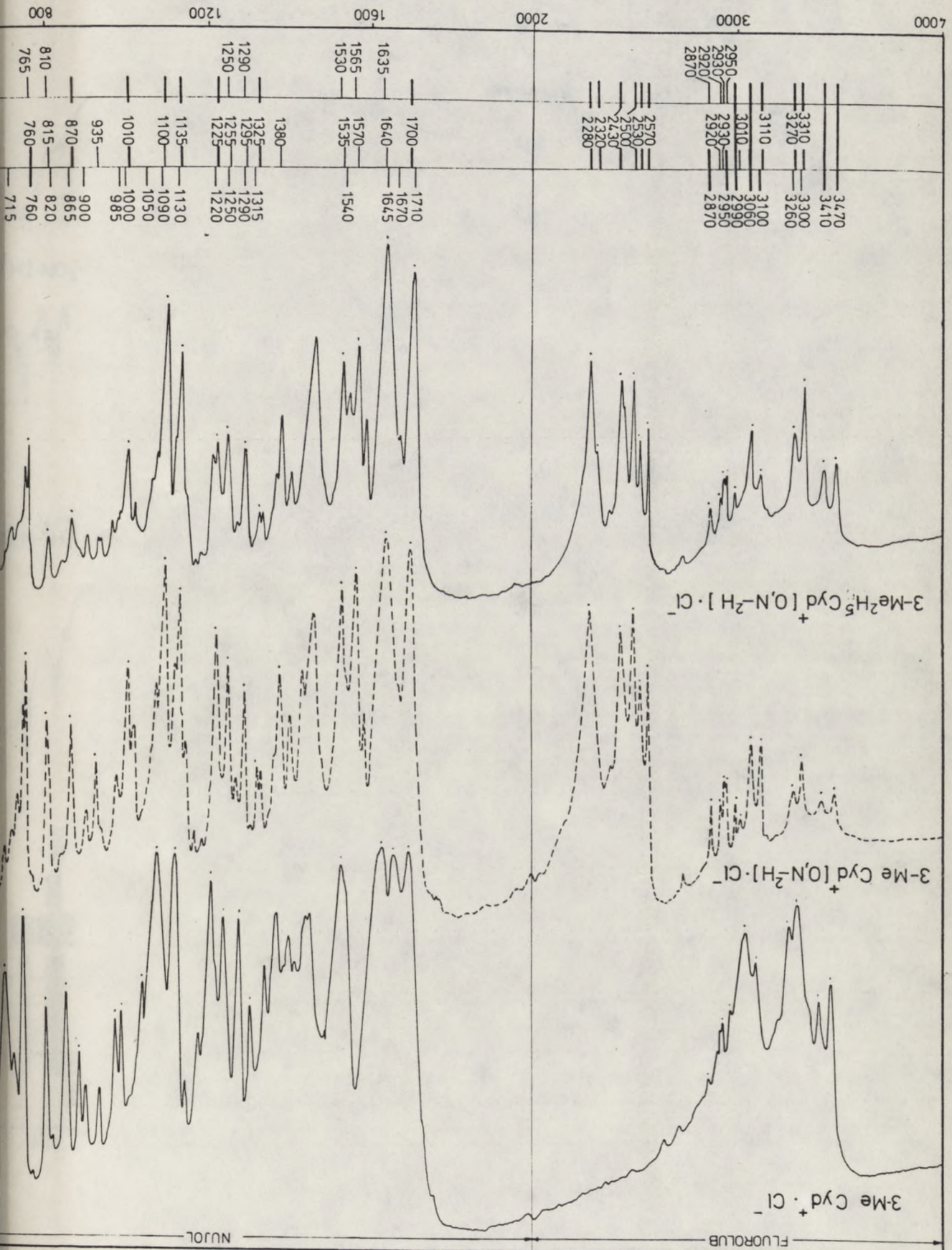
Na podstawie dotąd zebranych danych eksperymentalnych zakładam, że protonowany kation CydH^+ nie posiada jednej silnie preferowanej konformacji, stąd zmiana przeciwanionu na inny o istotnie różnym systemie oddziaływań międzyjonowych może także w istotny sposób zmienić konformację pierścienia cukrowego w kationie CydH^+ , np. z $\text{C2}'\text{endo}$ na $\text{C3}'\text{endo}$ i odwrotnie. W przy-

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page.

padku kationu 3-MeCyd⁺ zakładam, że jego wielokrotnie większa stabilność od kationu CydH⁺ sprzyja tendencji do występowania fragmentu cukrowego w preferowanej konformacji C2'endo, o czym świadczą rozwiązane na drodze rentgenograficznej struktury trzech soli 3-MeCyd⁺ o bardzo różnych właściwościach protonoakceptorowych i topografii przeciwanionów: Cl⁻, NO₃⁻ i CH₃SO₄⁻. Aniony te w bardzo różny sposób oddziałują z kationami 3-MeCyd⁺, ale oddziaływania te są z reguły istotnie słabsze niż w analogicznych solach Cyd (rys. 26 i 28) i nie są one w stanie zmienić preferowanej konformacji kationów 3-MeCyd⁺, która jest stabilizowana kompleksem czynników wewnątrzkatjonowych.

Tę hipotezę byłoby wskazane sprawdzić np. poprzez preparatykę i precyzyjne określenie struktury soli fosforanowej 3-MeCyd. Wskazane byłoby otrzymać zarówno diwodorofosforan jak i monowodorofosforan 3-MeCyd. Tego ostatniego fosforanu (2CydH⁺·HPO₄⁻²) nie można otrzymać dla Cyd ze względu na słabą zasadowość Cyd, ale nie powinno być trudności z jego otrzymaniem w przypadku silnie zasadowej 3-MeCyd. Według moich przewidywań w tej ostatniej soli powinna być utrzymana preferowana konformacja C2'endo, tymczasem trudno przewidzieć w jakiej konformacji będzie występował kation 3-MeCyd⁺, gdy jego przeciwanionem będzie anion diwodorofosforanowy. Z danych X-ray dla CydH⁺·H₂PO₄⁻ wynika, że H₂PO₄⁻ współtworzy najsilniejszą sieć wiązań wodorowych w grupie soli z kationem CydH⁺. Być może, że także w przypadku kationu 3-MeCyd⁺ anion diwodorofosforanowy będzie niezwykle aktywny zmieniając w efekcie preferowaną konformację C2'endo na inną.

[The page contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the document. The text is mirrored and cannot be transcribed accurately.]



1	11
2	11
3	11
4	11
5	11
6	11
7	11
8	11
9	11
10	11
11	11
12	11
13	11
14	11
15	11
16	11
17	11
18	11
19	11
20	11
21	11
22	11
23	11
24	11
25	11
26	11
27	11
28	11
29	11
30	11
31	11
32	11
33	11
34	11
35	11
36	11
37	11
38	11
39	11
40	11
41	11
42	11
43	11
44	11
45	11
46	11
47	11
48	11
49	11
50	11

[Faint handwritten notes]

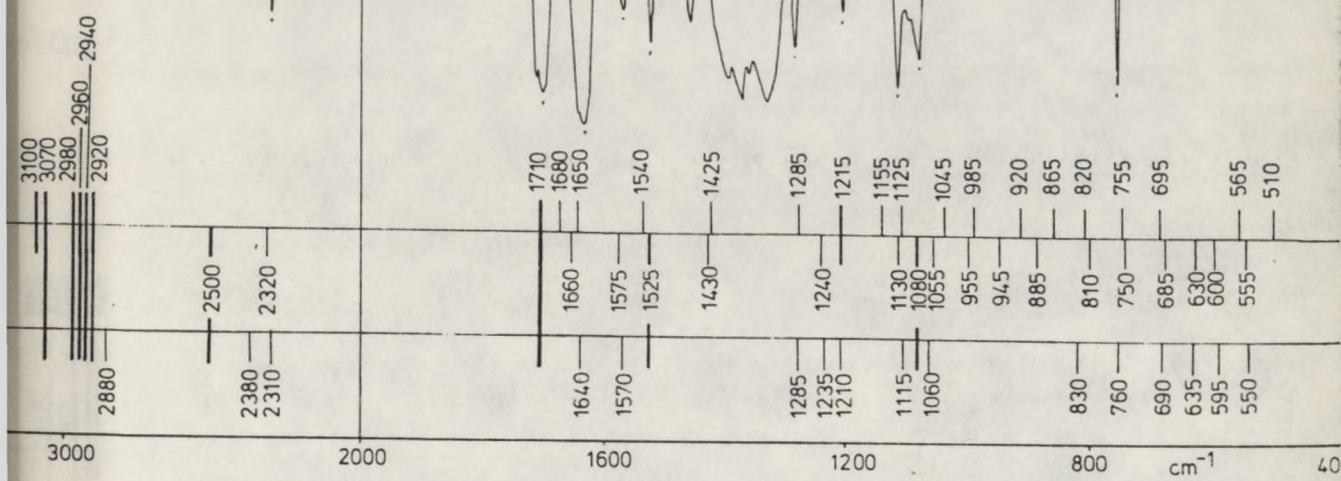
[Faint handwritten notes]

[Faint handwritten notes]

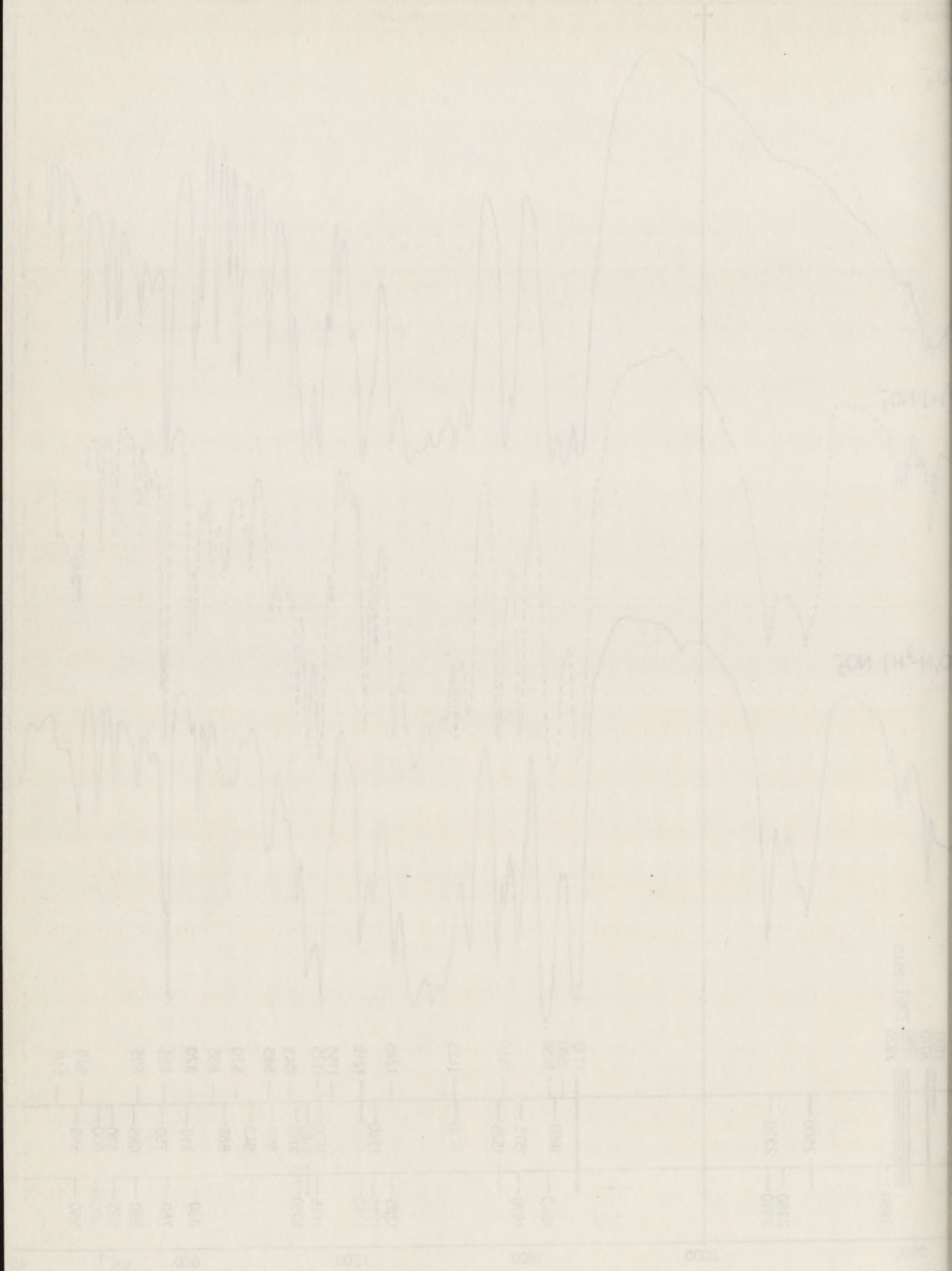
NO_3^-

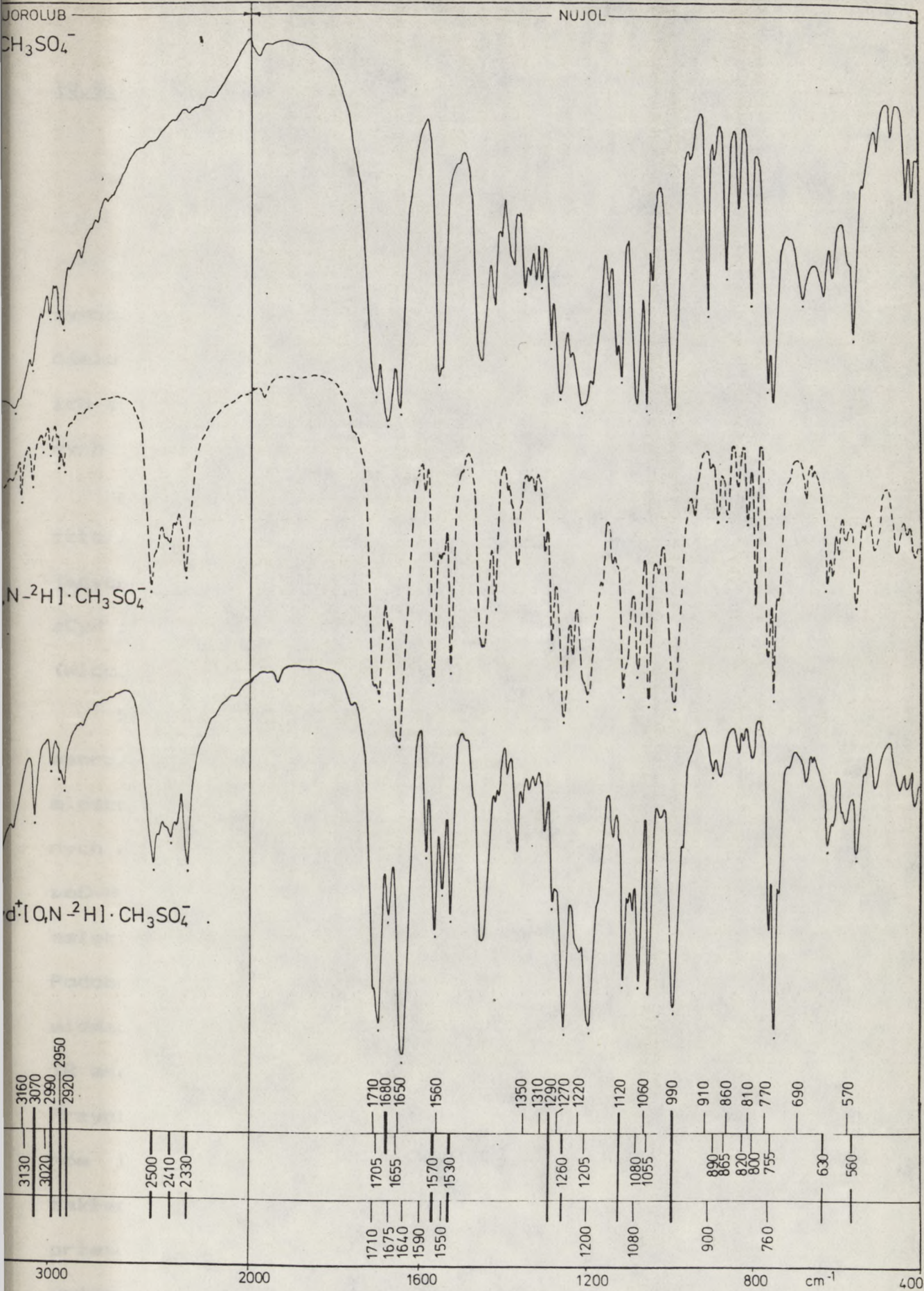
$^2\text{H} \cdot \text{NO}_3^-$

$\text{O}, \text{N}-^2\text{H} \cdot \text{NO}_3^-$



Widmo nr 12





Widmo nr 13

1000

1000

1000

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	27	28	29	30
31	32	33	34	35
36	37	38	39	40
41	42	43	44	45
46	47	48	49	50

1000

IV.9. Próba uporządkowania interpretacji pasm absorpcji
wywodzących się od drgań rozciągających wiązań $\nu_{\text{C-H}}$
występujących w widmach IR krystalicznych preparatów
Cyd, ϵ Cyd i ich soli

Na schemacie nr 4 porównano położenie i względną intensywność dwóch pasm absorpcji $\nu_{6\text{C-H}}$ i $\nu_{5\text{C-H}}$ występujących w ośmiu widmach IR O,N deuterowanych preparatów Cyd, $^2\text{H}^5\text{Cyd}$ oraz ich soli chlorowodorkowych azotanowych i dideuterofosforanowych (patrz także widma nr 1,2,6,7).

Podobne porównanie dokonano na schemacie nr 5 odnośnie czterech pasm absorpcji: $\nu_{5\text{C-H}}$; $\nu_{6\text{C-H}}$, $\nu_{7\text{C-H}}$; $\nu_{8\text{C-H}}$, występujących w ośmiu widmach IR podobnie deuterowanych preparatów ϵ Cyd i ich soli z kwasami: solnym, azotowym i ortofosforowym (widma nr 3,4,8,9).

Dane zawarte w tych dwóch schematach umożliwiły mi sporządzenie zbiorowego schematu nr 6, w którym wszystkie zamieszczone w nim pasma zostały przypisane oscylacjom określonych wiązań C-H. Przypisanie położenia pasm absorpcji $\nu_{5\text{C-H}}$ i $\nu_{6\text{C-H}}$ zostało dokonane bardzo precyzyjnie w oparciu o widma IR selektywnie deuterowanych przy C5 preparatów Cyd i ϵ Cyd. Podobnie precyzyjnie określono położenie pasm $\nu_{8\text{C-H}}$ i $\nu_{7\text{C-H}}$ w widmach IR ϵ Cyd i jej chlorowodorkowej soli w oparciu o widma IR analogów tych związków selektywnie deuterowanych przy C8. Przypisanie tych dwóch pasm: $\nu_{8\text{C-H}}$ i $\nu_{7\text{C-H}}$ w widmach IR azotanów i fosforanów ϵ Cyd zostało dokonane przez analogię, zakładając, że $\nu_{7\text{C-H}}$ jest także w tych solach najbardziej przesuniętym pasmem w kierunku fal krótkich, czyli leży przy wyższych liczbach falowych.

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry should be clearly documented and supported by appropriate evidence. This ensures transparency and accountability in the financial process.

Furthermore, it is noted that regular audits are essential to verify the accuracy of the records. These audits should be conducted by independent parties to avoid any potential conflicts of interest. The findings of these audits should be promptly reported to the relevant authorities.

In addition, the document highlights the need for strict adherence to established financial regulations and standards. Any deviations from these standards should be immediately addressed and corrected. This helps in maintaining the integrity and reliability of the financial system.

Finally, it is stressed that all financial activities should be conducted in a fair and ethical manner. This includes providing accurate information to all stakeholders and avoiding any form of manipulation or fraud. Upholding these principles is crucial for the long-term success and stability of the organization.

W celu ułatwienia przeprowadzenia analizy porównawczej tych ważnych pasm absorpcji, bo wywodzących się od drgań rozciągających wiązań C-H przy olefinowych atomach węgla o hybrydyzacji sp^2 , umieściłam w środku schematu nr 6 pasma ν_{C-H} dotyczące widm IR obojętnych cząsteczek Cyd i ϵ Cyd, a powyżej i poniżej ich analogiczne pasma w protonowanych kationach $CydH^+$ i $\epsilon CydH^+$. Aby łatwiej prześledzić wpływ przeciwanionów na położenie tych ostatnich pasm, kationy oddziaływujące z anionami diwodorofosforanowymi i azotanowymi zostały umieszczone w tych samych szeregach, a te w solach chlorowodorkowych oddzielnie, między innymi dlatego, że struktury molekularne i krystaliczne obu soli chlorowodorkowych zostały ustalone na drodze rentgenograficznej, podczas gdy struktury soli azotanowych i fosforanowych doczekały się takiego rozwiązania dotąd tylko w serii cytydyniowej.

Analiza danych zamieszczonych na schemacie nr 6 prowadzi do następujących spostrzeżeń.

Pasma wywodzące się od drgań rozciągających ν_{C-H} są we wszystkich ośmiu porównywanych związkach ułożone przy najniższych liczbach falowych, przy czym mieszczą się w bardzo wąskim przedziale 20 cm^{-1} w zakresie między 3080 cm^{-1} (Cyd i $CydH^+ \cdot NO_3^-$) a 3060 cm^{-1} ($CydH^+ \cdot Cl^-$). Tak ściśle upakowanie tych pasm nie odzwierciedla w prosty sposób struktur krystalicznych badanych związków. W trzech z nich tj. w Cyd, $CydH^+ \cdot NO_3^-$ i $\epsilon CydH^+ \cdot Cl^-$ istnieje uzasadnione przypuszczenie, że wiązania $\delta C-H$ są uwikłane w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z tlenem grupy hydroksylowej O5', co powinno powodować batochromowe przesunięcie pasm absorpcji wywodzących się z oscylacji

W celu ustalenia przedmiotowego analizy porównawczej tych wariantów, w których nie odnotowano żadnych zmian w położeniu linii w widmo-
 grafii IR, w szczególności w zakresie $\nu_{\text{C-H}}$ i $\nu_{\text{N-H}}$ oraz w obszarze $\nu_{\text{C-N}}$,
 dokonano pomiarów w temperaturze pokojowej. Wyniki pomiarów przedstawiono w tabeli 1.
 Wyniki te wskazują na brak zmian w położeniu linii w widmo-
 grafii IR, w szczególności w zakresie $\nu_{\text{C-H}}$ i $\nu_{\text{N-H}}$ oraz w obszarze $\nu_{\text{C-N}}$,
 co jest zgodne z oczekiwaniami. Wyniki pomiarów przedstawiono w tabeli 1.
 Wyniki te wskazują na brak zmian w położeniu linii w widmo-
 grafii IR, w szczególności w zakresie $\nu_{\text{C-H}}$ i $\nu_{\text{N-H}}$ oraz w obszarze $\nu_{\text{C-N}}$,
 co jest zgodne z oczekiwaniami. Wyniki pomiarów przedstawiono w tabeli 1.

Analiza danych spektroskopowych na schemacie nr 4 prowadzi do następujących wniosków:

Faza wyodrębliła się od organo-
 solowych związków, w których występuje
 grupa C_6H_5 w postaci C_6H_5 . Wyniki pomiarów przedstawiono w tabeli 1.
 Wyniki te wskazują na brak zmian w położeniu linii w widmo-
 grafii IR, w szczególności w zakresie $\nu_{\text{C-H}}$ i $\nu_{\text{N-H}}$ oraz w obszarze $\nu_{\text{C-N}}$,
 co jest zgodne z oczekiwaniami. Wyniki pomiarów przedstawiono w tabeli 1.
 Wyniki te wskazują na brak zmian w położeniu linii w widmo-
 grafii IR, w szczególności w zakresie $\nu_{\text{C-H}}$ i $\nu_{\text{N-H}}$ oraz w obszarze $\nu_{\text{C-N}}$,
 co jest zgodne z oczekiwaniami. Wyniki pomiarów przedstawiono w tabeli 1.

tychże wiązań od 50 do 100 cm^{-1} . Tymczasem te trzy pasma są ulokowane na granicy krótkofalowej przy 3080 cm^{-1} w Cyd i $\text{CydH}^+ \cdot \text{NO}_3^-$ lub bardzo blisko niej (3075 cm^{-1}) w $\text{eCydH}^+ \cdot \text{Cl}^-$. Z tego faktu można by wysunąć dwa różne wnioski:

- kryterium rentgenograficzne zakładające obecność wiązania wodorowego, gdy odległość między atomem wodoru a atomem protonoakceptorowym jest mniejsza aniżeli 2,4 Å (przy kącie A-H...B większym od 120°) nie dotyczy wiązań wodorowych, w których protonodonorami są grupy C-H,
- wiązanie wodorowe typu C-H...B wyraża swą obecność na widmie IR przesunięciem hipsochromowym a nie batochromowym pasma $\nu_{\text{C-H}}$.

Ostatni wniosek byłby jednak niezgodny z licznymi obserwacjami (dokonanymi także w naszym Zakładzie), z których wynika, że $\nu_{\text{C-H...B}}$ (a w konsekwencji także $\nu_{\text{C-D...B}}$) ulegają bardzo wyraźnym przesunięciom batochromowym, których wielkość może być miarą zasadowości i dostępności centrów protonoakceptorowych B tworzących wiązania wodorowe z grupami C-H [107, 115]. Istnieją także liczne przykłady świadczące, że kryterium rentgenograficzne (2,4 Å) również obejmuje wiązania wodorowe typu C-H...B.

Pozostaje więc spróbować odpowiedzieć na pytanie, dlaczego trzy wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe, które odpowiadają kryterium rentgenograficznemu, wyłamują się z reguł empirycznych stosowanych w spektroskopii IR?

Wydaje mi się, że stosunkowo dobrze poznane i scharakteryzowane są wiązania z protonodonorowymi grupami C-H, w których atomy węgla mają hybrydyzację sp^3 , a "kwaśny" charakter

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is mirrored and difficult to decipher.

tych grup wynika z podstawników wyciągających elektrony (atomy chlorowców, grupy cjanowe, grupy karboksylowe). Wiązania wodoro-
we z takimi grupami C-H odpowiadają kryterium rentgenogra-
ficznym i regułom spektroskopii IR. Bardzo słabo natomiast są
poznane te przypadki, w których właściwości "kwaśne" wykazuje
grupa C-H wchodząca w skład wiązania olefinowego. I w tych
przypadkach niezbędne są grupy wyciągające elektrony, aby
wiązania C-H zdobyły własności protonodonorowe. Sytuacja w
przypadku "kwaśnych" wiązań C_{sp^2} -H znacznie się jednak
komplikuje, gdyż oprócz efektu indukcyjnego, większość grup
wyciągających elektrony posiada wolne dwójki elektronowe
wykazujące własności elektronodonorowe i efekty mezomeryczne.
Pod tym względem struktury elektronowe fragmentów cytozynowego
i etenocytozynowego są szczególnie bogate, gdyż w pierwszym
przypadku wiązanie olefinowe jest częścią składową pierścienia
4-aminopirymidynowego, w którym C6 sąsiaduje z "laktamowym"
atomem azotu N1, a C5 jest w położeniu β w stosunku do zasado-
wego atomu azotu N3 i grupy egzoaminowej. W drugim przypadku to
samo wiązanie olefinowe jest skoniugowane poprzez wiązanie
iminowe: $4C=N4$ z drugim wiązaniem olefinowym $8C=C7$ wchodzącym
w skład pierścienia imidazolowego. To drugie wiązanie
olefinowe od strony atomu węgla C8 łączy się bezpośrednio z
"laktamowym" atomem azotu N3, a od strony atomu węgla C7 z
iminowym atomem azotu N4.

Uproszczona struktura elektronowa wokół wiązań C-H przy
olefinowych atomach węgla fragmentu Cyt i ϵ Cyt będzie się kom-
plikowała zarówno wskutek czynników wewnętrznych jak i zew-
nętrznymi. Do czynników wewnętrznych zaliczam w pierwszym

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that this is essential for the proper management of the organization's finances and for ensuring compliance with relevant laws and regulations.

2. The second part of the document outlines the various methods used to collect and analyze data. It describes how this information is used to identify trends, assess performance, and make informed decisions about the future of the organization.

3. The third part of the document focuses on the role of technology in modern business operations. It highlights how digital tools and platforms have revolutionized the way companies interact with their customers, manage their internal processes, and conduct their financial activities.

4. The fourth part of the document addresses the challenges faced by organizations in the current economic environment. It discusses the impact of market volatility, changing consumer preferences, and the need for innovation and agility in order to remain competitive.

5. The fifth part of the document provides a detailed overview of the organization's financial performance over the past year. It includes a breakdown of revenue, expenses, and profit, as well as a comparison to the previous year and industry benchmarks.

6. The sixth part of the document outlines the organization's strategic goals for the coming year. It details the key initiatives and projects that will be undertaken to drive growth, improve efficiency, and enhance the overall value of the organization.

7. The seventh part of the document discusses the organization's commitment to social responsibility and sustainability. It describes the various programs and initiatives in place to support the community, protect the environment, and promote ethical business practices.

8. The eighth part of the document provides a summary of the key findings and recommendations from the report. It emphasizes the need for continued investment in research and development, as well as the importance of maintaining strong relationships with stakeholders.

9. The ninth part of the document includes a list of appendices and references. These provide additional information and data to support the findings and conclusions of the report.

10. The tenth part of the document is a concluding statement that reiterates the organization's commitment to excellence and its vision for the future. It expresses confidence in the organization's ability to overcome challenges and achieve its long-term goals.

rzędzie mezomerię laktam-laktim (i jej skoniugowane formy), zależną od geometrii pierścieni heterocyklicznych prowadzącą do układów dibiegunowych na skutek rozdziału ładunków.

Do czynników zewnętrznych zaliczam proces protonowania i oddziaływanie międzyjonowe między protonowanym kationem a jego przeciwanionem. Proces protonowania likwiduje co prawda rozdział ładunków, prowadzi natomiast do mezomerycznej i indukcyjnej delokalizacji ładunku dodatniego, które to efekty wzmacniają aktywność protonodonorową fragmentu CytH^+ i ϵCytH^+ , natomiast likwidują lub minimalizują aktywności protonoakceptorowe tychże fragmentów.

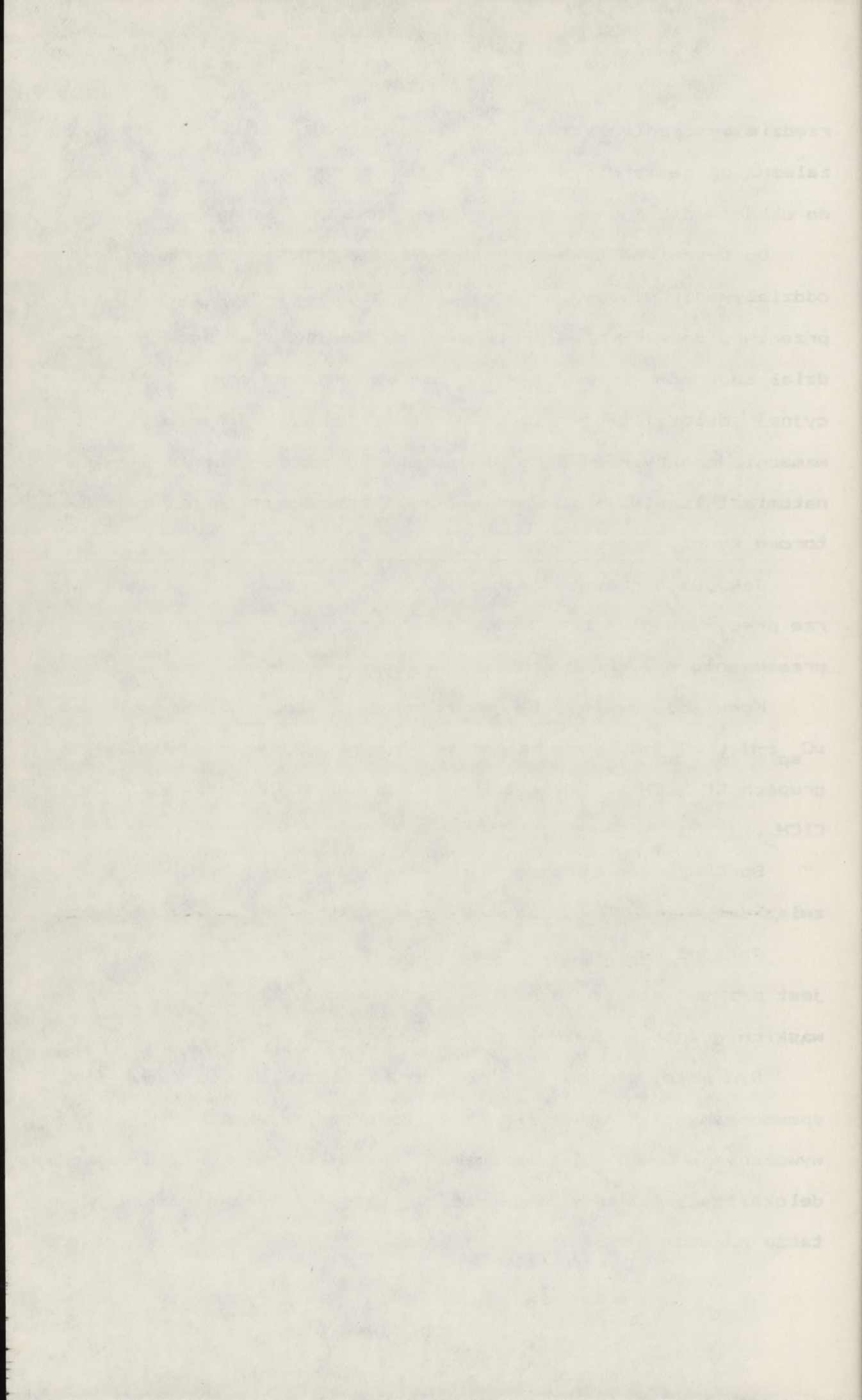
Jak już uprzednio zaznaczyłam, nie spotkałam w literaturze precyzyjnej informacji na temat czynników, które powodują przesuwanie się drgań rozciągających wiązań $\nu\text{C-H}$.

Korelacje empiryczne rozróżniają położenia $\nu\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ od $\nu\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ i $\nu\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$, a w ramach tych pierwszych odróżniają $\nu\text{C-H}$ w grupach CH_3 , CH_2 i CH , a także w grupach $\text{Cl}_3\text{C-H}$, Cl_2CH_2 i ClCH_3 .

Spróbuję uporządkować te sprawy w obrębie ośmiu badanych związków.

Jak już wspomniałam, pasmo $\nu\delta\text{C-H}$ we wszystkich z nich jest przesunięte najbardziej batochromowo i mieści się w wąskich granicach 20 cm^{-1} (od 3080 do 3060 cm^{-1}).

Być może, że ten mały rozrzut w położeniu tego pasma jest spowodowany częściowym ładunkiem dodatnim na atomie azotu N1 wywołanym w Cyd i ϵCyd mezomerią laktam-laktim, a w ich solach delokalizacją ładunku dodatniego, który rozprzestrzenia się także na atom azotu N1.



Zakładając, że położenie pasm $\nu C_{sp}z-H$ w heterocyklicznym systemie pierścieniowym może być zależne od wyżej wymienionych czynników, dalszą dyskusję nad położeniem pasm $\nu C-H$ zgromadzonych na schemacie nr 6 będę prowadziła biorąc pod uwagę istotne parametry struktury krystalicznej i elektronowej tychże soli. Parametry struktury krystalicznej są zgromadzone na schemacie nr 8 i dotyczą sześciu związków, których struktury krystaliczne zostały rozwiązane na drodze analizy rentgenograficznej. Parametry te umożliwiają porównanie sumarycznych względnych energii wiązań wodorowych występujących w strukturach krystalicznych tych związków, ale - co ważniejsze - umożliwiają także porównanie cząstkowych udziałów w tych oddziaływaniach: reszt rybozowych, reszt cytozynowych (Cyt) etenocytozynowych (ϵ Cyt) w formach obojętnych, a także w protonowanych CyH^+ i ϵCyH^+ oraz ich przeciwanionów: Cl^- , NO_3^- i $H_2PO_4^-$. W celu lepszego wniknięcia w istotę tych oddziaływań w energiach cząstkowych udziałów zostały uwzględnione procentowe aktywności protonodonorowe (Do) i protonoakceptorowe (Ac) danych fragmentów.

Parametry obrazujące struktury elektronowe są zgromadzone na schemacie nr 9. Dotyczą one tylko pięciu związków i zostały oparte na danych opublikowanych przez nas w "Chemica Scripta" w 1986 roku [115].

W schemacie nr 9 są zamieszczone (obliczone metodą CNDO/2) względne gęstości elektronowe wszystkich atomów wchodzących w skład cząsteczek nukleozydów obojętnych i ich protonowanych kationów w solach chlorowodorowych i azotanowych (tylko dla $CyH^+ \cdot NO_3^-$). Gęstości elektronowe atomów wchodzących w skład przeciwanionów zostały pominięte.

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is mirrored and difficult to decipher.

Na tym samym schemacie dokonano zsumowania gęstości elektronowych przypadających na wszystkie atomy, czyli na te budujące fragment rybozowy i heterocykliczny (zasadowy). Na tej podstawie można było przypisać obojętnym nukleozydom wyraźną separację ładunków: dodatniego (niedomiar elektronów) od ujemnego (nadmiar elektronów), a w przypadku ich protonowanych kationów rozdział ładunku dodatniego na fragment rybozowy i kationy CytH^+ i ϵCytH^+ .

Nim przejdę do zbiorczej interpretacji położenia pasm $\nu_{\text{C}_{sp}^2-\text{H}}$ zgromadzonych na schemacie nr 6, chcę zwrócić uwagę na najistotniejsze różnice w strukturze krystalicznej i elektro-nowej omawianych związków, które wynikają z danych zamieszczonych na schematach nr 8 i 9.

1. Sumaryczna energia wiązań wodorowych w obojętnych nukleozydach (Cyd i ϵCyd) jest istotnie mniejsza od tej występującej w ich solach. Stanowi ona od 73% ($\epsilon\text{Cyd}^+ \cdot \text{Cl}^-$) do 30% ($\text{CydH}^+ \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$) energii wiązań wodorowych występujących w strukturze krystalicznej danej soli.
2. Transformacja $\text{Cyd} \rightarrow \epsilon\text{Cyd}$ zwiększa co prawda o ok. 22% sumaryczną energię sieci wiązań wodorowych, równocześnie jednak burzy równowagę aktywności Do i Ac, jaka występowała w kryształach Cyd między fragmentem Cyt ($\Sigma 51\%$; w tym 28%Do/73%Ac) a rybozowym ($\Sigma 49\%$; w tym 72%Do/27%Ac). W ϵCyd fragment ϵCyt stracił całkowicie aktywność Do (mostek etenowy wyparł dwie czyli wszystkie grupy donorowe), a jego udział w energii sieci wiązań wodorowych stanowi tylko 35%. W efekcie fragment rybozowy został "zmuszony" do przejęcia całkowitej aktywności donorowej układu, zwiększając swój udział w energii sieci wiązań wodorowych do 65%.