



Anna KACZMAREK

Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski, Wrocław



Beata KIZIOR

Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska, Wrocław



Wiktor ZIERKIEWICZ

Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska, Wrocław



Aneta JEZIERSKA

Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii, Wrocław

Właściwości kwasu salicylowego i jego wybranych pochodnych w świetle metod modelowania molekularnego

Properties of salicylic acid and its selected derivatives in the light of molecular modeling methods

DOI: 10.21303/2023.1.7

Salicylany są stosowane od wieków jako leki na różne dolegliwości. Wiele związków z tej grupy powstało w wyniku modyfikacji kwasu salicylowego, np. kwasu acetylosalicylowego (popularnego leku aspiryny) czy salicylanu fenylu (Salolu). Interesującym związkiem jest również kwas salicylurowy, będący głównym metabolitem salicylanów. Dla wspomnianych cząsteczek wykonano symulacje kwantowo-chemiczne w oparciu o Teorię Funkcjonału Gęstości (DFT) w fazie gazowej, a także w obecności rozpuszczalnika. Wpływ wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, obecnego w kwasie salicylowym i salicylanie fenylu, na właściwości cząsteczek został również uwzględniony w badaniach. Analizę topologiczną i struktury elektronicznej badanych cząsteczek wykonano według Kwantowej Teorii Atomów w Cząsteczkach (QTAIM) oraz Indeksu Oddziaływań Niekowalencyjnych (NCI).

Słowa kluczowe: kwas salicylowy, salicylany, wiązanie wodorowe, DFT, QTAIM, NCI

Salicylates have been used for centuries as medicine for various ailments. Many compounds of this group were obtained as a result of modification of salicylic acid, such as acetylsalicylic acid (a popular aspirin drug) and phenyl salicylate (Salol). Salicylic acid, which is the main metabolite of salicylates, is also an interesting compound. Quantum-chemical simulations based on Density Functional Theory (DFT) in the gas phase, as well as in the presence of a continuum solvation model, were performed for the mentioned molecules. The effect of intramolecular hydrogen bonding, present in salicylic acid and phenyl salicylate, on the properties of the molecules was taken into account in the study. Topological and electron structure analyses of the molecules were carried out according to the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) and the Non-Covalent Interactions (NCI) index.

Keywords: salicylic acid, salicylates, hydrogen bond, DFT, QTAIM, NCI

1. Wstęp

Historia kwasu salicylowego sięga I połowy XIX w., kiedy to został on otrzymany przez Raffaele Piria z wcześniej stosowanego w medycynie specyfiku – salicyny [1,2]. Salicyna jest β -glukozydem alkoholu salicylowego, który w przeszłości był stosowany m.in. jako środek przeciwgorączkowy i przeciwbólowy [1]. Hermann Kolbe, profesor chemii na Uniwersytecie w Marburgu, odkrył strukturę chemiczną kwasu salicylowego i zdołał go zsyntetyzować w 1859 roku [2]. Obecnie wiadomo, że salicyna w organizmie ludzkim ulega przekształceniu do kwasu salicylowego [3]. Kwas salicylowy był produkowany na skalę przemysłową, gdzie występował w postaci salicylanu sodu [2]. Zaobserwowano jednak, że jego stosowanie jako leku powoduje pojawienie się skutków ubocznych, np. podrażnienia żołądka, a także wielu pacjentom przeszkadzał również jego smak [2]. Obecnie kwas salicylowy jest stosowany w małych ilościach w ko-

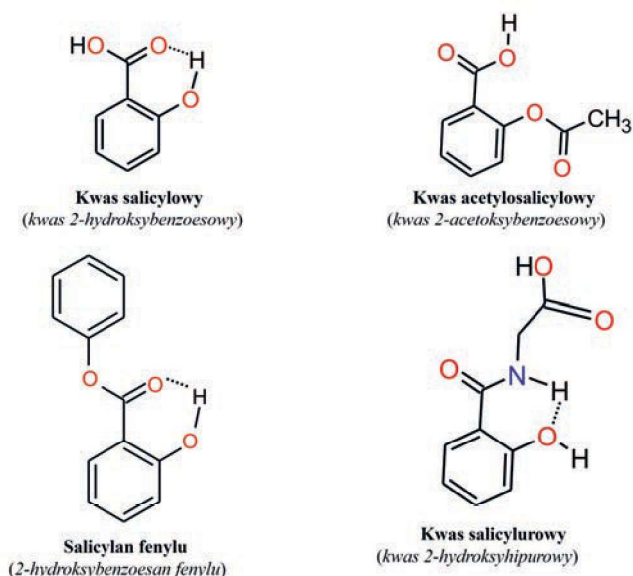
smetykach do pielęgnacji skóry ze względu na właściwości złuszczonej skóry oraz w preparatach do walki z trądzikiem, co wynika z właściwości antybakteryjnych [4].

Próby modyfikacji kwasu salicylowego doprowadziły do wprowadzenia na rynek kwasu acetylosalicylowego, szerzej znanego pod nazwą handlową „aspiryna” [5,6]. Związek ten jest jednym z najpopularniejszych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [1,7]. Jego działanie opiera się na blokowaniu grupy enzymów – cyklooksygenaz (COX) w wyniku acetylacji jednej z reszt aminokwasowych. Enzym COX-1 związany jest z agregacją płytek, ochroną błony śluzowej żołądka oraz utrzymywaniem homeostazy, natomiast COX-2 przyczynia się do rozwoju reakcji zapalnej [7,8]. Blokowanie cyklooksygenaz hamuje powstawanie tromboksanu, prostacyklin i prostaglandyn, skąd wynikają właściwości przeciwzakrzepowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz przeciwgorączkowe kwasu acetylosalicylowego [7,8].

Salicylan fenylu (Salol), wykazuje właściwości przeciwbólne, przeciwgorączkowe oraz antyseptyczne [9]. Związek ten początkowo był stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, także jako następca salicylanu sodu [10]. Był też wykorzystywany jako filtr przeciwsłoneczny ze względu na absorpcję w zakresie 290-330 nm, jednak z czasem został wyparty przez nowo powstałe produkty [9]. Obecnie salicylan fenylu wykorzystuje się m.in. jako lek skojarzony wraz z metenaminą do leczenia zakażenia dróg moczowych z uwagi na jego właściwości przeciwbólne i przeciwpalne [11].

Kwas salicylowy różni się od poprzednich związków. Jest on głównym metabolitem kwasu salicylowego i jego pochodnych [12]. Kwas salicylowy jest koniugatem kwasu salicylowego i glicyny [13].

Przyjrzyjmy się budowie chemicznej analizowanych związków. Kwas salicylowy należy do grupy aromatycznych kwasów karboksylowych [14]. W przypadku kwasu acetylosalicylowego do grupy hydroksylowej pierścienia aromatycznego przyłączona jest grupa acetylowa poprzez wiązanie estrowe [12]. W cząsteczce salicylanu fenylu do grupy karboksylowej przyłączona jest reszta fenylowa [15]. W kwasie salicylowym wiązanie amidowe łączy grupę karboksylową z cząsteczką glicyny [13]. W kwasie salicylowym, salicylanie fenylu, a także w kwasie salicylowym występuje wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe [16-18]. Wzory półstrukturalne omawianych związków przedstawiono na Rys. 1.



Rys. 1. Wzory półstrukturalne kwasu salicylowego i jego wybranych pochodnych. Linia przerywaną zaznaczono wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Opracowanie własne na podstawie [12-15].

Kwas salicylowy i jego wybrane pochodne posłużyły do zilustrowania zastosowania metod modelowania molekularnego w obszarze nauk chemicznych/farmaceutycznych. Modelowanie molekularne jest zbiorem różnych metod stosowanych w chemii obliczeniowej do rozwiązywania problemów z zakresu np. chemii, biologii, fizyki oraz farmacji [19,20]. W oparciu o te metody możliwe jest przewidywanie właściwości fizykochemicznych nie tylko małych, prostych cząsteczek, ale również złożonych układów, np. białek, kwasów nukleinowych, kryształów, a także struktur polimerowych [19-21]. Modelowanie molekularne jest nierozdzielnie związane z postępem w dziedzinie

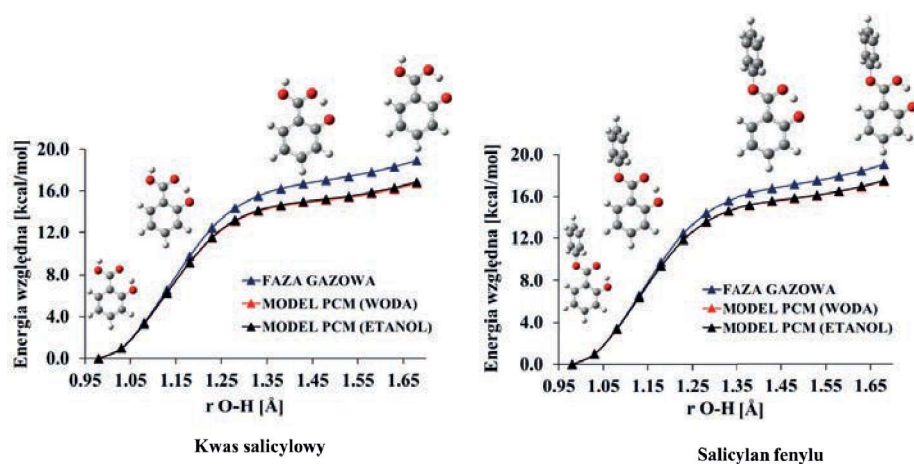
komputerów, a zwłaszcza komputerów o dużej mocy obliczeniowej (HPC) ang. *High Performance Computing* [21,22]. Zbudowane są one z wielu tysięcy procesorów i jeszcze większej liczby rdzeni połączonych ze sobą, aby w efektywny i szybki sposób rozwiązać zadanie z prędkością petaskali na sekundę [23]. Moc obliczeniowa, którą obecnie dysponujemy pozwala nam np. modelować ścieżki reakcji chemicznych, badać oddziaływanie wewnątrz- i międzycząsteczkowe, projektować substancje o pożądanych właściwościach istotnych z punktu widzenia komputerowo wspomaganego projektowania leków, jak i materiałów.

2. Metody obliczeniowe zastosowane do charakterystyki właściwości kwasu salicylowego i jego wybranych pochodnych

Symulacje kwantowo-chemiczne zostały wykonane dla kwasu salicylowego i jego trzech pochodnych (Rys. 1) w oparciu o Teorię Funkcjonału Gęstości (DFT) [24,25]. Zastosowano funkcjonal B3LYP i bazę funkcyjną 6-311+G(d,p) [27-29]. Symulacje wykonano w fazie gazowej, a także z uwzględnieniem ciągłego modelu rozpuszczalnikowego (IFE-PCM) [30], w którym rolę rozpuszczalnika pełniła woda oraz etanol. Modele do badań teoretycznych zostały przygotowane w oparciu o struktury krystaliczne [16-18,31]. Dla badanych cząsteczek zostały również policzone częstości harmoniczne, w celu potwierdzenia, że otrzymane struktury odpowiadają minimum na powierzchni energii potencjalnej (PES). Dla kwasu salicylowego i salicylanu fenylu wykonano tzw. skan z optymalizacją wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego (z krokiem co 0.05Å dla wiązania O-H, zamrożonym kątem O-H...O oraz optymalizacją pozostałego fragmentu cząsteczki). Dla otrzymanych struktur równowagowych zostały wygenerowane funkcje falowe, które wykorzystano do analizy topologicznej i struktury elektronowej. W tym celu zastosowano Kwantową Teorię Atomów w Cząsteczkach (QTAIM) [32] oraz Indeks Oddziaływań Niekowalencyjnych (NCI) [33]. Symulacje kwantowo-chemiczne zostały wykonane w pakiecie obliczeniowym Gaussian 16 [34]. Analizy QTAIM oraz NCI wykonano w programach AIMAll [35] oraz Multiwfn [36]. Graficzna prezentacja otrzymanych wyników została wykonana w programach VMD [37], GaussView [38] oraz Gnuplot [39].

3. Wyniki badań i ich dyskusja

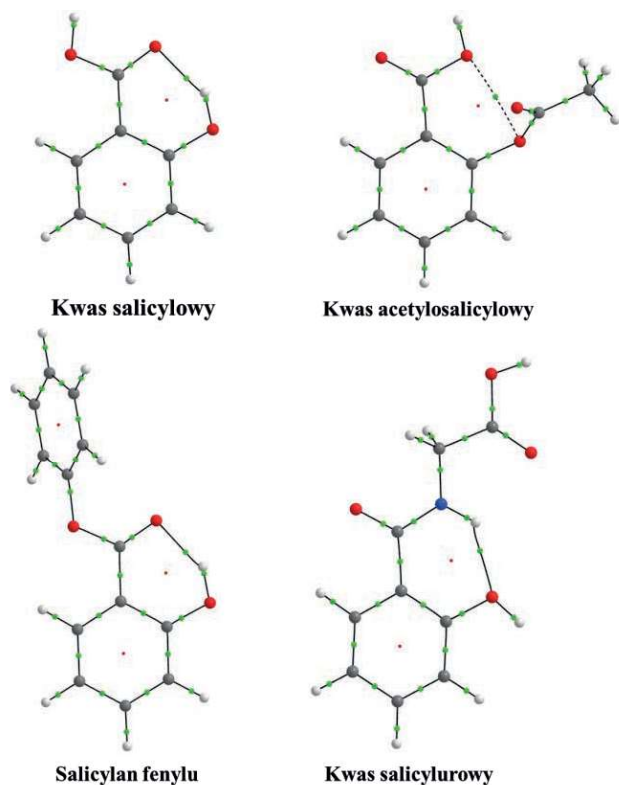
Ogromne znaczenie oddziaływań niekowalencyjnych w przyrodzie, a także ich znacząca rola w wielu procesach chemicznych czy biologicznych są jednym z kluczowych powodów, dla których badania nad nowymi/różnymi typami oddziaływań o charakterze niekowalencyjnym pozostają w centrum zainteresowania na przestrzeni ostatnich lat [40-43]. Jak dotąd najbardziej znanym i najlepiej opisanym oddziaływaniem niekowalencyjnym jest wiązanie wodorowe. Wiązanie wodorowe to oddziaływanie o charakterze elektrostatycznym tworzącym się pomiędzy dodatnio naładowanym atomem wodoru (H), związanym kowalencyjnie z atomem elektroujemnym (np. O, S, F oraz N zwanym donorem) i wolną parą atomu akceptora wiązania wodorowego [44,45]. Nie ulega wątpliwości, że wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe wpływa stabilizująco na strukturę badanego układu, a także powoduje zmiany



Rys. 2. Profile energii potencjalnej odległości O-H w mostku wodorowym uzyskane dla kwasu salicylowego i salicylanu fenylu.

w parametrach spektroskopowych i strukturalnych cząsteczki [42-44]. Najogólniej wiązania wodorowe możemy podzielić na wewnętrz- i międzycząsteczkowe, a także ze względu na siłę wiązania - na słabe, średniej mocy i silne [46,47]. W kwasie salicylowym występuje wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe o średniej mocy [48,49]. Teoretyczne badanie ścieżki przeniesienia protonu w mostku wodorowym zostało wykonane dla kwasu salicylowego i salicylanu fenylu. Rezultaty badań na poziomie obliczeniowym B3LYP/6-311+G(d,p) w fazie gazowej i z uwzględnieniem dwóch rozpuszczalników (wody i etanolu) zostały przedstawione na Rys. 2.

Jak pokazano na Rys. 2, w obu badanych związkach występuje jedno minimum energetyczne przy ca. 0.98 Å w obu cząsteczkach. Obecność rozpuszczalników obniżyła barierę energetyczną. Wartości



Rys. 3. Grafy molekularne cząsteczki kwasu salicylowego oraz jego trzech pochodnych z zaznaczonymi punktami krytycznymi wiązań (zielone punkty) oraz punktami krytycznymi pierścieni (czerwone punkty) otrzymanymi z teorii QTAIM.

energii uzyskane dla symulacji w otoczeniu polarnym mają zbliżone wartości dla wody i etanolu. Na podstawie otrzymanych rezultatów można zauważyć, że forma z przeniesionym protonem na stronę atomu akceptora jest nieuprzywilejowana.

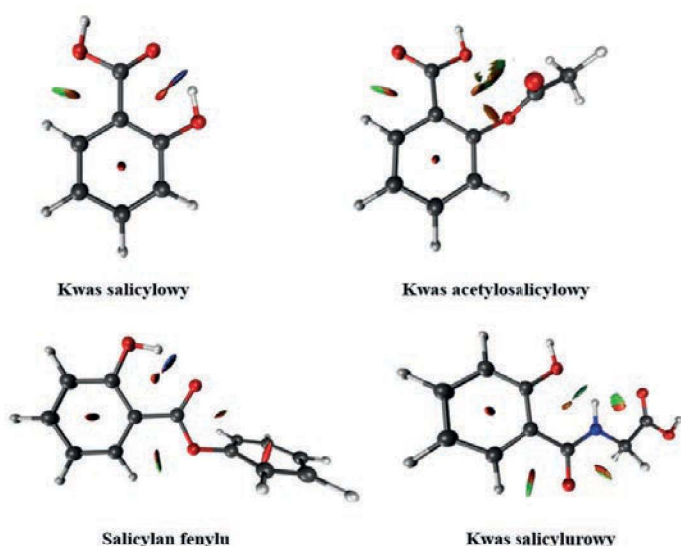
Analizę topologiczną i struktury elektronowej kwasu salicylowego i jego pochodnych wykonano według Kwantowej Teorii Atomów w Cząsteczkach (QTAIM) [50]. W oparciu o tę teorię można potwierdzić np. obecność wiązania wodorowego. Teoria ta bazuje na rozkładzie gęstości elektronowej, czyli analizie prawdopodobieństwa znalezienia elektronów w konkretnym miejscu w przestrzeni [51]. Gęstość elektronowa umożliwia wyznaczenie punktów krytycznych, takich jak

maksima, minima czy punkty siodłowe. Wynika to z faktu, że gradient gęstości elektronowej w tych punktach przyjmuje wartość zero [50]. Najczęściej analizowana jest wartość gęstości elektronowej w punktach krytycznych wiązań (*ang.* Bond Critical Point (BCP)) oraz punktów krytycznych pierścieni (*ang.* Ring Critical Point (RCP)). Punkty krytyczne wiązań wodorowych oraz punkty krytyczne pierścienia odpowiadają minimum gęstości elektronowej, co wynika z lokalnego rozrzedzenia gęstości elektronowej pomiędzy oddziałującymi atomami (które nie tworzą wiązania kowalencyjnego) lub atomami pierścienia [50,51]. Grafy molekularne badanych układów z wyszczególnionymi punktami krytycznymi wiązań i pierścieni przedstawiono na Rys. 3. Obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego skutkuje utworzeniem tzw. *quasi*-pierścienia w przypadku badanych związków. Wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe stabilizuje konformację cząsteczki. Na Rys. 3 utworzenie *quasi*-pierścienia zostało potwierdzone poprzez obecność RCP. W kwasie acetylosalicylowym analiza QTAIM wskazała na istnienie punktu krytycznego wiązania pomiędzy atomami tlenu. Jednak istniejącego oddziaływania nie możemy określić mianem wiązania.

W celu rozróżnienia, czy w punkcie krytycznym znajduje się minimum/maksimum lub punkt siodłowy gęstości elektronowej, wykorzystuje się macierz drugich pochodnych funkcji po kombinacjach współrzędnych (macierz Hessego). Sumę wartości własnych hesjanu stanowi tzw. Laplasjan gęstości elektronowej [51]. Dla wiązań kowalencyjnych Laplasjan przyjmuje wartości do-

Tab 1. Wartość punktu krytycznego (BCP) wiązania wodorowego w kwasie salicylowym i jego pochodnych otrzymana jako rezultat analizy QTAIM.

Cząsteczka	Faza gazowa		Model rozpuszczalnikowy IFE-PCM (woda)	
	Gęstość elektronowa ($\rho = e/a_0^3$)	Laplasjan ($\nabla^2_\rho = e/a_0^5$)	Gęstość elektronowa ($\rho = e/a_0^3$)	Laplasjan ($\nabla^2_\rho = e/a_0^5$)
Mostek wodorowy O-H...O				
Kwas salicylowy	0.0414	0.1316	0.0429	0.1341
Salicylan fenylu	0.0419	0.1331	0.0425	0.1341
Mostek wodorowy N-H...O				
Kwas salicylurowy	0.0255	0.1102	0.0274	0.1165



Rys 4. Diagramy NCI otrzymane dla cząsteczki kwasu salicylowego i jego pochodnych.

datnie, natomiast dla oddziaływań niekwalencyjnych wartości ujemne [50]. W Tabeli 1 przedstawiono wartości gęstości elektronowej oraz jej Laplasjanu w punkcie krytycznym wiązania wodorowego. Najmniejsza wartość gęstości elektronowej jest w punkcie krytycznym wiązania wodorowego kwasu salicylurowego. Największą wartość gęstości elektronowej w punkcie krytycznym wiązania wodorowego otrzymano dla salicylanu fenylu. Dodatnia wartość Laplasjanu otrzymana dla kwasu salicylowego i jego pochodnych potwierdza obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w badanych cząsteczkach. Obecność środowiska polarnego zwiększa wartość gęstości elektronowej w punkcie krytycznym wiązania wodorowego (Tab. 1).

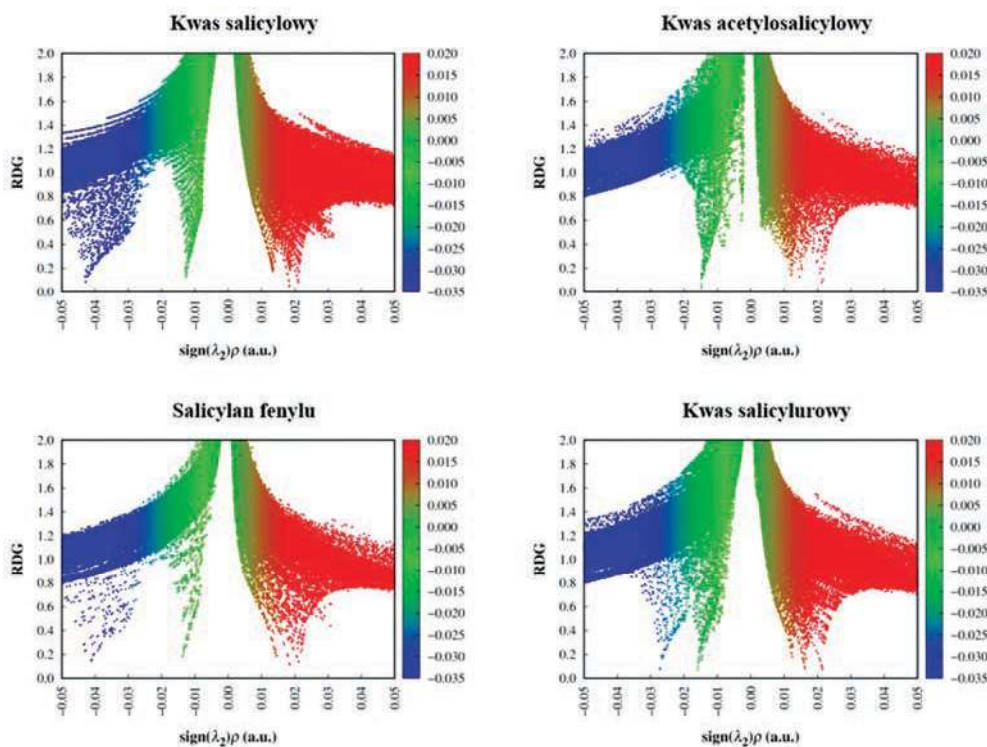
Na zakończenie naszych rozważań przeanalizujemy inne słabe oddziaływania o charakterze niekwalencyjnym występujące w cząsteczce kwasu salicylowego i jego pochodnych. W tym celu zastosowano indeks oddziaływań niekwalencyjnych (*ang. Non-Covalent Interactions (NCI) index*) oparty na zredukowanym gradiencie gęstości elektronowej (RDG). Podejście to, za pomocą trójkolorowego kodu, określa charakter słabych oddziaływań niekwalencyjnych, w których wyróżnia się silne oddziaływania przyciągające (wiązania wodorowe), siły van der Waalsa i efekty steryczne [33]. Analizując, Rys. 4 widzimy, że w oparciu o indeks NCI otrzymaliśmy powierzchnie w kolorze niebieskim (ujemne wartości $\text{sign}(\lambda_2)\rho(r)$) występujące tylko w trzech cząsteczkach (kwasie salicylowym, salicylanie fenylu oraz kwasie salicylurowym), co wskazuje na istnienie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Dodatkowo na wykresach powierzchni RDG przedstawionych na Rys. 5 można zaobserwować ujemny skok gradientu zredukowanej gęstości elektronowej, co również potwierdza obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w strukturze badanych cząsteczek.

Analiza NCI, pokazała również, że w kwasie salicylowym i jego pochodnych, poza wiązaniem wodorowym, występują również oddziaływania odpychające (czerwone powierzchnie), a także słabe siły van der Waalsa (zielone powierzchnie) - Rys. 4 i 5.

4. Podsumowanie

W artykule przedstawiono rezultaty badań kwantowo-chemicznych wykonanych dla kwasu salicylowego i jego trzech pochodnych w oparciu o Teorię Funkcjonału Gęstości (DFT). Związki wybrane do badań wykazują aktywność biologiczną, a nawet znalazły praktyczne zastosowanie jako leki. Kwas salicylowy oraz jego dwie pochodne wybrane do badań, zawierają wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe typu O-H...O/N. Dla dwóch cząsteczek przebadano ścieżkę

przeniesienia protonu pomiędzy atomami donora i akceptora w fazie gazowej oraz w rozpuszczalnikach: wodzie i etanolu. Zaobserwowano, że obecność rozpuszczalników nieznacznie obniża barierę, ale obecność jednego minimum powoduje, że proton jest zlokalizowany po stronie atomu donora. Wykonana analiza QTAIM potwierdziła obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w trzech z czterech badanych związków, co zgodne jest z dostępnymi danymi krystalograficznymi [16-18]. Analiza NCI również potwierdziła obecność wiązań wodorowych w kwasie salicylowym i jego dwóch pochodnych, a ponadto w całej grupie wybranych do badań związków, pozwoliła scharakteryzować inne obecne oddziaływania niekwalencyjne, takie jak oddziaływania van der Waalsa, czy też oddziaływania odpychające. Umiejętność scharakteryzowania oddziaływań



Rys 5. Wykresy powierzchni RDG otrzymane jako rezultat analizy NCI dla cząsteczki kwasu salicylowego i jego pochodnych.

niekwalencyjnych może przyczynić się np. do lepszego zrozumienia właściwości fizykochemicznych badanych układów, a także przyspieszyć proces projektowania związków o określonych właściwościach.

Anna KACZMAREK ORCID (A.K.): 0009-0007-5192-8844 – studentka studiów II stopnia na kierunku Chemia Medyczna Uniwersytetu Wrocławskiego. Jej zainteresowania naukowe obejmują wykorzystanie metod obliczeniowych w obrębie chemii biologicznej i chemii medycznej. • e-mail: 315124@uwr.edu.pl

Beata KIZIOR ORCID (B.K.): 0000-0001-8090-9721 – doktorantka na Politechnice Wrocławskiej w Katedrze Chemii Analitycznej i Metalurgii Chemicznej. Tytuł magistra chemii uzyskała w 2020 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Jej obecne zainteresowania naukowe koncentrują się na opisie oddziaływań niekwalencyjnych w kryształach molekularnych oraz kompleksach. • e-mail: beata.kizior@pwr.edu.pl

Wiktor ZIERKIEWICZ ORCID (W.Z.): 0000-0002-4038-5959 – ukończył studia na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (1995). Stopień doktora nauk chemicznych otrzymał na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej (2003), a doktora habilitowanego nauk chemicznych na tym samym wydziale (2014). Jego zainteresowania badawcze skupiają się na problematyce oddziaływań niekwalencyjnych. W jego dorobku naukowy znajduje się ponad 110 publikacji, które ukazały się w czasopiśmie naukowych o zasięgu międzynarodowym. • e-mail: wiktor.zierkiewicz@pwr.edu.pl

Aneta JEZIEŃSKA ORCID (A.J.): 0000-0001-6601-9124 – ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, gdzie obecnie jest zatrudniona na stanowisku profesora. Obecnie jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół małych i dużych układów o znaczeniu biologicznym. W swoich badaniach stosuje zaawansowane metody nowoczesnej chemii obliczeniowej, zwłaszcza metody dynamiki molekularnej *ab initio*. • e-mail: aneta.jezienska@uwr.edu.pl

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu (WCSS) oraz Poznańskiemu Centrum Superkomputerowo-Sieciowemu (PCSS) za udostępnienie infrastruktury, czasu obliczeniowego i oprogramowania, a także wszelką pomoc w trakcie realizacji projektu. Praca ta została sfinansowana z części dotacji przeznaczonej przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego na działalność statutową dla Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej.

BIBLIOGRAFIA

- Montinari M.R., Minelli S., De Caterina R.: *The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary*. *Vascul. Pharmacol.* 2019, **113**, 1-8.
- Jack D.B.: *One hundred years of aspirin*. *Lancet*. 1997, **350**, 437–439.
- Waliszewska B., Dokiewicz H.: *Wykorzystanie wierzby w farmacji*, Zeszyty Naukowe Wydziału Nauk Ekonomicznych Politechniki Koszalińskiej. 2014, **18**, 57-66.
- Kapuścińska A., Nowak I.: *Zastosowanie kwasów organicznych w terapii trądziku i przebarwień skóry*. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015, **69**, 374-383.
- Mahmud S., Rosen N.: *History of NSAID Use in the Treatment of Headaches Pre and Post-industrial Revolution in the United States: the Rise and Fall of Antipyrine, Salicylic Acid, and Acetanilide*. *Curr. Pain Headache Rep.* 2019, **23**, 6.
- Elwood P.C.: *Aspirin: past, present and future*. *Clin. Med. (Lond.)*. 2001, **1**, 132–137.
- Czyż M., C. Watała C.: *Aspiryna – cudowne panaceum? Molekularne mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego w organizmie*. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2005, **59**, 105-115.
- Ganong W.F.: *Fizjologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009.
- Calnan C.D., Cronin E., Rycroft R.J.: *Allergy to phenyl salicylate*. *Contact Derm.* 1981, **7**, 208-211.
- Levinstein I.: *Notes on a few chemical substances recently introduced into the field of chemical industry*. *Pharm. J.* 1887, **17**, 527–530.
- Kowalska-Krochmal B., Woron J., Dydak K.: *Ocena wrażliwości szczepów wzorcowych bakterii na metenaminę z salicylanem fenylu (lek Urosal®)*. *Forum Zakazeń*. 2021, **12**, 157-162.
- Miles S., Furman B.L.: *Aspirin*, w: Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier, 2018.
- Patel D.K., Notarianni L.J., Bennett P.N.: *Comparative metabolism of high doses of aspirin in man and rat*. *Xenobiotica*. 1990, **20**, 847-854.
- Furman B.L.: *Salicylic Acid*, w: Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier, 2018.
- Lapczynski A., Jones L., McGinty D., Bhatia S.P., Letizia C.S., Api A.M.: *Fragrance material review on phenyl salicylate*. *Food Chem. Toxicol.* 2007, **45**, S472-476.
- Montis R., Hursthouse M.B.: *Surprisingly complex supramolecular behaviour in the crystal structures of a family of mono-substituted salicylic acids*. *CrystEngComm* 2012, **14**, 5242.
- Smeets W.J.J., Kanters J.A., Venkatasubramanian K.: *Structure of N-Salicyloylglycine, C₉H₉NO₄*. *Acta Cryst. C* 1985, **41**, 272-274.
- Hammond R.B., Jones M.J., Roberts K.J., Kutzke H., Klapper H.: *A structural study of polymorphism in phenyl salicylate: determination of the crystal structure of a meta-stable phase from X-ray powder diffraction data using a direct space systematic search method*. *Z. Kristallogr.* 2002, **217**, 484-491.
- Jensen F.: *Introduction to Computational Chemistry 2nd Edition*. John Wiley & Sons, 2007.
- Harvey J.: *Chemia obliczeniowa*. Wydawnictwo Naukowe PWN SA, 2019.
- Kaczmarek-Kędziera A., Ziegler-Borowska M., Kędziera D.: *Chemia obliczeniowa w laboratorium organicznym*. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, 2014.
- Kizior B., Panek J.J., Jezierska A.: *Olejki eteryczne. Opis wybranych składników w oparciu o metody modelowania molekularnego*. *Aesth. Cosmetol.* 2020, **9**, 489-497.
- Intel „<https://www.intel.pl/>”, data dostępu: 8.07.2023.
- Hohenberg P., Kohn W.: *Inhomogeneous Electron Gas*. *Phys. Rev.* 1964, **136**, B864–B871.
- Kohn W., Sham L.: *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*. *Phys. Rev.* 1965, **140**, A1133–A1138.
- Becke A.: *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*. *J. Chem. Phys.* 1993, **98**, 5648–5652.
- McLean A., Chandler G.: *Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18*. *J. Chem. Phys.* 1980, **72**, 5639–5648.
- Clark T., Chandrasekhar J., Spitznagel G., Schleyer P.: *Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li-F*. *J. Comput. Chem.* 1983, **4**, 294–301.
- Frisch M., Pople J., Binkley J.: *Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets*. *J. Chem. Phys.* 1984, **80**, 3265–3269.
- Barone V., Cossi M.: *Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model*. *J. Phys. Chem. A* 1998, **102**, 1995–2001.
- Varughese S., Kiran M.S.R.N., Solanko K.A., Bond A.D., Ramamurthy U., Desiraju G.R.: *Interaction anisotropy and shear instability of aspirin polymorphs established by nanoindentation*. *Chem. Sci.* 2011, **2**, 2236-2242.
- Bader R.F.W.: *Atoms in Molecules, A Quantum Theory*. Oxford University Press, 1990.
- Johnson E.R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A.J., Yang W.: *Revealing Noncovalent Interactions*. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132**, 6498–6506.
- Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd, J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J.: *Gaussian 16, rev. C.01*. Inc. Wallingford, 2016.
- Keith T., Gristmill T.: *AIMAll (Version 19.10.12)*. Software. Overland Park KS, 2019.
- Lu T., Chen F.: *Multifn: a multifunctional wavefunction analyzer*. *J. Comput. Chem.* 2012, **33**, 580–592.
- Humphrey W., Dalke A., Schulten K.: *VMD – Visual Molecular Dynamics*. *J. Mol. Graph.* 1996, **14**, 33–38.
- Dennington R., Keith T.A., Millam J.M.: *GaussView Version 6*. Semichem Inc.: Shawnee, KS, 2019.
- Williams T., Kelley, C.: *Gnuplot 4.4: an interactive plotting program*. URL „<http://gnuplot.sourceforge.net/>”, data dostępu: 8.07.2023.
- Grabowski S.: *Hydrogen Bonding: New Insights*. Springer, 2006.
- Scheiner S.: *Assessment of the Presence and Strength of H-Bonds by Means of Corrected NMR*. *Molecules* 2016, **21**, 1426.
- Kizior B., Michalczyk M., Panek J. J., Jezierska A.: *Unraveling the Nature of Hydrogen Bonds of “Proton Sponges” Based on Car-Parrinello and Metadynamics Approaches*. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, **24**, 1542.
- Pauling L., Corey R. B., Branson H.R.: *The structure of proteins: Two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1951, **37**, 205–211.
44. Arunan E., Desiraju G.R., Gautam R., Klein R.A., Sadlej J., Scheiner S., Alkorta I., Clary D.C., Crabtree R.H., Dannenberg J.J., Hobza P., Kjaergaard H.G., Legon A.C., Mennucci B., Nesbitt D.J.: *Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)*. *Pure Appl. Chem.* 2011, **83**, 1637-1641.
- Pauling L.: *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals; An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Cornell University Press, 1960.
- Gale P. A., Steed J. W.: *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*. John Wiley & Sons, 2012.
- Desiraju G. R., Steiner T.: *The Weak Hydrogen Bond*. Oxford University, 1999.
- Steed J. W., Atwood J. L.: *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, 2009.
- Kwon, Y.: *Theoretical study on salicylic acid and its analogues: intramolecular hydrogen bonding*. *J. Mol. Struct. Theochem* 2000, **532**, 227-237.
- Grabowski S.J.: *Wiązanie wodorowe i inne oddziaływania typu kwas Lewisa-zasada Lewisa*. *Wiad. Chem.* 2011, **65**, 975-1002.
- Bankiewicz B., Rybarczyk-Pirek A., Małecka M., Domagała M., Palusiak M.: *Zastosowanie topologicznej analizy gęstości elektronowej do opisu oddziaływań niekwalencyjnych*. *Wiad. Chem.* 2014, **68**, 457-486.