

Bydgoszcz 2016.09.25

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marleny Łukomskiej-Rogała

pt. "Grupa N-tlenkowa jako zasada Lewisa w oddziaływaniach niekowalencyjnych" wykonanej w Katedrze Chemii Teoretycznej i Strukturalnej Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Marcina Palusiaka prof. UŁ

Przedstawiona rozprawa doktorska dotyczy natury oddziaływań niekowalencyjnych pochodnych N-tlenków wybranych związków heterocyklicznych i związków modelowych. Autorka założyła oddziaływanie grupy N-tlenkowej jako zasady Lewisa. Badania przeprowadzono dla cząsteczek, w których ugrupowanie N-tlenkowe oddziałuje za pośrednictwem wiązań wodorowych oraz halogenowych. Autorka wykonała je za pomocą technik eksperymentalnych i metod opierających się na obliczeniach kwantowo-chemicznych. Rozprawa podnosi stosunkowo ważny temat w chemii związków heterocyklicznych – oddziaływania międzycząsteczkowe i wewnątrzcząsteczkowe. W swojej pracy doktorskiej mgr Marlena Łukomska-Rogała opisuje oddziaływania występujące w kryształach N-tlenków. Związki te okazały się niezbyt liczną grupą umieszczoną w krytalograficznej bazie danych CSD (*Cambridge Structural Database*). Z 50.000 struktur zawierających pierścień pirydyny, jak pisze Autorka, tylko w przypadku 394-ech struktur pojawia się N-tlenek pirydyny. Z kolei ta sama baza danych zawiera jedynie 38 struktur N-tlenku imidazolu, który również był przez Autorkę badany. Stąd wniosek, że otrzymane rezultaty będą cennym wkładem w poznanie struktury tego typu związków. Niech przykładem tego, że prowadzone badania nad oddziaływaniami międzycząsteczkowymi są aktualne będzie praca autorstwa Meijer'a i współpracowników [*Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5687–5754] mówiąca o polimeryzacji niekowalencyjnej.

Sama rozprawa napisana jest w klasycznym układzie i zawiera 40 stron części teoretycznej oraz 52 strony części eksperymentalnej wraz z wnioskami końcowymi. Praca zawiera 168 odnośników literaturowych, 58 rysunków i 21 tabel. Wstęp jest napisany czytelnie choć nie bez błędów. Autorka we wstępie opisuje charakterystykę strukturalną N-tlenków pirydyny w ciele stałym ze szczególnym uwzględnieniem długości wiązania O-N i kąta walencyjnego O-N-C. Następnie opisane są oddziaływania niekowalencyjne ugrupowania N-tlenkowego wraz z podstawowymi informacjami na temat ogólnej klasyfikacji wiązań wodorowych. To samo tyczy się oddziaływań typu wiązań halogenowych oraz krótkiego opisu kompleksów molekularnych występujących w ciele stałym.

W części eksperymentalnej opisany jest ogólny cel pracy oraz wyszczególnione zostały punkty, nad którymi Autorka skupiła swoją działalność naukową. Tu należy wymienić zarówno zadania eksperymentalne jak i te powiązane z obliczeniami kwantowo-chemicznymi. Z opisu stosowanych metod czytelnik dowiaduje się, że część z analizowanych związków była otrzymana wcześniej w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, zaś kokryształy N-tlenków pirydyny były otrzymane w trakcie realizacji pracy przez Autorkę.

Następnie Autorka opisuje metody analizy badanych struktur oraz metody stosowane przy przeprowadzaniu obliczeń kwantowo-chemicznych. W części pracy poświęconej dyskusji wyników opisanych jest kilkanaście modelowych układów jakie zostały zoptymalizowane i przeanalizowane pod kątem ich geometrii jak i właściwości wiązań i oddziaływań w świetle teorii QTAIM (Kwantowa Teoria Atomów w Cząsteczkach) czy analizy NBO (Naturalne Orbitale Wiązań). Struktury użyte w badaniach czysto teoretycznych są ciekawe i zostały wybrane w poprawny sposób, choć brakuje nieco większej liczby podstawionych w pozycji 4 N-tlenków pirydyny. Poszerzenie tej serii pozwoliłoby na wnioskowanie na temat liniowości właściwości grupy N-tlenkowej wraz ze zmieniającym się charakterem donorowo-akceptorowym podstawnika. Również dyskusja na temat eliptyczności wiązania w punkcie krytycznym mogłaby zyskać gdyby zastosować większą liczbę podstawników. Ciekawym i wartościowym dla niniejszej pracy jest zobrazowanie laplasjanu gęstości elektronowej oraz uwidocznienie położenia wolnych par elektronowych. Dyskusja na temat delokalizacji ładunku w obrębie wiązania azot-tlen oraz przytoczone dane dla tego wiązania świadczą, jak komentuje Autorka, o pośrednim między pojedynczym a podwójnym jego charakterze.

W części poświęconej oddziaływaniom niekowalencyjnym grupy N-tlenkowej zoptymalizowano struktury 13tu kompleksów stabilizowanych wiązaniami wodorowymi i halogenowymi. Z rysunku 6.1.4 wynika, że kompleksów powinno być 14 lecz Tabela 6.1.2 podaje dane dla wszystkich oprócz kompleksu **9b** (kompleks N-tlenku 4-nitropirydyny i bromometanu). Nasuwają się tu dwa pytania: *a)* dlaczego danych dla kompleksu **9b** brakuje we wspomnianej tabeli oraz *b)* dlaczego Autorka zoptymalizowała struktury **5-8**, **12**, **13** z bromometanem zamiast z trifluorobromometanem, skoro sama stwierdza (strona 57), że energia oddziaływania z bromometanem jest bardzo niska. Same omawiane w tym miejscu efekty podstawnikowe w przypadku 4-podstawionych N-tlenków pirydyny nie są dużym zaskoczeniem.

Od tego miejsca rozprawy Autorka skupia się na związkach o geometrii pochodzącej z badań eksperymentalnych (pochodne imidazolu, N-tlenków pirydyny). W przypadku serii N-tlenków imidazoli analizie zostało poddanych siedem związków. Wnioski jakie Autorka przytacza są poprawne choć brakuje analizy korelacyjnej dla podstawionych N-tlenków imidazoli. Skoro przeprowadzono optymalizację geometrii metodami chemii kwantowej, jak i w posiadaniu Autorki są dane pochodzące z eksperymentu to skorelowanie choćby kluczowych dla oddziaływań odległości międzyatomowych jest prostym zadaniem. Autorka nie zauważyła, że długość wiązania N7-H7 koreluje z odległością H7...O1. Jednocześnie brak jest korelacji między charakterem podstawnika, a parametrami przedstawionymi w Tabeli 6.2.3. Inaczej jest w przypadku danych pochodzących z obliczeń. Pomimo, że zmienność odległości międzyatomowych dla wiązania N7-H7 oraz oddziaływania H7...O1 jest stosunkowo niewielka korelacja między stałą podstawnikową, a wspomnianymi odległościami jest dobra. W świetle tych faktów wniosek: *„upakowanie cząsteczek w sieci krystalicznej ma mniejszy wpływ na mostek wodorowy niż pewne wewnętrzzcząsteczkowe efekty związane z charakterem podstawników pierścienia fenyloвого”* jest bardzo ogólny.

Aby zbadać wpływ podstawnika z pominięciem efektów związanych z upakowaniem cząsteczek w kryształach można posłużyć się innymi technikami. Jedną z nich jest spektroskopia NMR. Ta technika pozwoliłaby potwierdzić, czy podstawnik pierścienia fenylowego wpływa w regularny sposób na

właściwości chemiczne N-tlenków imidazoli. Wystarczyłoby zarejestrować widma NMR w odpowiednim rozpuszczalniku i skorelować otrzymane przesunięcia chemiczne ze stałymi podstawnikowymi. W ten sposób można wyeliminować wspomniane przez Autorkę w pracy efekty związane z bezpośrednim sąsiedztwem cząsteczek w kryształach.

Wszystkie wyniki dla rozwiązanych struktur wymienionych w Tabeli 6.2.1 zostały otrzymane w temperaturze 100K (sześć związków). Tylko dla siódmego związku dane pochodzą z pomiarów w 100K i 293K. Autorka w ciekawej i kompetentnej dyskusji wyników wspomina o przejściu fazowym. Z kolei z opisu na stronie 45 zawierającego metodykę badań strukturalnych wynika, że pomiary wykonywane były dla różnych temperatur. W związku z tym brakuje informacji czy w przypadku związków przedstawionych w Tabeli 6.2.1 wykonywane były pomiary w innych temperaturach niż 100K i czy zaobserwowano dla nich przejście fazowe.

W części poświęconej oddziaływaniom międzycząsteczkowym N-tlenku 4-nitropirydyny Autorka stwierdza, że oprócz oddziaływania z tlenem grupy N-tlenkowej istnieją również oddziaływania z grupą nitrową. Autorka podaje, że kokryształy były otrzymane z czterech wybranych kwasów Lewisa, ale nie mówi nic na temat tego, dlaczego akurat te kwasy były użyte w badaniach. Z mojego punktu widzenia ciekawszym byłoby użycie pięciu do siedmiu 4-podstawionych kwasów benzoowych i przeanalizowanie parametrów geometrycznych tego typu kokryształów. Należy pamiętać, że użycie większej ilości związków w takim przypadku pozwala nie tylko na poszerzenie serii wpływając na systematyczność badań, ale może eliminować braki w danych w sytuacji gdyby nie udało się otrzymać kryształów wystarczająco dobrej jakości. Co więcej, Autorka nie pokusiła się o otrzymanie kokryształów kwasu 3-hydroksybenzoowego z N-tlenkiem 4-nitropirydyny. Ponieważ kwas salicylowy oraz 4-hydroksybenzoowy były użyte w badaniach, kwas 3-podstawiony byłby doskonałym uzupełnieniem, szczególnie, że kwas galusowy tworzy wiązanie wodorowe z tlenem grupy N-tlenkowej za pomocą grupy w pozycji 3. Niefortunnym okazało się wykrystalizowanie kokryształu kwasu 4-hydroksybenzoowego z cząsteczką wody, która pośredniczy w oddziaływaniach między komponentami. Sądzę, że otrzymanie kryształu bez cząsteczki wody byłoby możliwe gdyby użyć rozpuszczalnika bezwodnego. W tekście jednak, nie znalazłem informacji na temat takich prób. Geometria cząsteczek pochodząca z analizy rentgenowskiej monokryształów została użyta przez Autorkę w obliczeniach kwantowo-chemicznych. Obliczenia w punkcie (single point) dla struktur o geometrii pochodzącej z pomiarów eksperymentalnych potwierdziły obserwacje, jakie Autorka poczyniła analizując dane strukturalne. Wskazuje to nie tylko na pewną uniwersalność metody wyznaczania energii wiązań wodorowych bazującej na teorii Atomów w Cząsteczkach, ale również o możliwości stosowania jej do przewidywania tych parametrów.

Ostatnia część pracy dotyczy N-tlenków pirydyny podstawionych w pozycji 2. Niestety, jak stwierdza Autorka, nie udało się otrzymać kokryształu N-tlenku-2-hydroksypirydyny z użytym kwasem (3,5-dinitrobenzoowym). Szkoda, że nie użyto w badaniach również N-tlenku-2-metylopirydyny. Zabieg taki dałby serię izoelektronowych związków zawierających kolejno grupy OH, NH₂, CH₃. Domyślam się, ponieważ Autorka nie zaznacza tego w pracy, że podstawienie w pozycji 2 miało wzbogacić możliwości oddziaływania grupy N-tlenkowej dając bardziej skomplikowane układy. Otrzymanie kryształu N-tlenku-2-hydroksypirydyny i jego geometria

nie jest zaskoczeniem – była ona znana od 1990 roku [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, **1990**, 1215], zaś występowanie tego związku we wspomnianej przez Autorkę formie już w roku 1957. [J. Chem. Soc. **1957**, 4375] Związek ten ulega reakcji tautomerii przenosząc proton z grupy OH w pozycji 2 na tlen grupy N-tlenkowej. Stąd, biorąc pod uwagę esej prof. Katritzky'ego z roku 1965 [Call a Spade a Spade – Chem. Ind.-London **1965**, 331] związek należałoby nazywać N-hydrokso-2-pirydonem. Warto byłoby przeprowadzić obliczenia, które pozwoliłyby stwierdzić, czy N-hydrokso-2-pirydon posiada strukturę bez czy z rozseparowanymi ładunkami (jak Autorka sugeruje na Rysunku 6.4.5 – struktura **GS2**). Stwierdzenie w punkcie 6.4.4, że „Ciekawym jest, że w przypadku pochodnych z nieutlenionym pirydynowym atomem azotu obserwuje się podobną tendencję: atom wodoru z grupy hydroksylowej i tiolowej podstawiony w pozycji 2 pierścienia pirydynowego jest przeniesiony do pirydynowego atomu azotu” jest jedynie stwierdzeniem faktu zaobserwowanego w latach 60tych dla tego typu związków.

Autorka niestety pominęła zagadnienie oddziaływania N-tlenków w roztworze, a związki takie były badane już w roku 1968. [J. Chem. Soc. B **1968**, 1578] Należało opisać te oddziaływania choćby we wstępie, ponieważ kryształy jakie Autorka otrzymywała powstały poprzez odparowanie roztworów. Proszę o komentarz na ten temat.

Pewną niekonsekwencją jest stosowanie różnej liczby miejsc po przecinku przy podawaniu danych chociażby energii wiązań wodorowych. I tak, w Tabeli 6.2.5 wartości te podane są z dokładnością do tysięcznych części kcal/mol, zaś w Tabeli 6.2.9 jedynie do dziesiętnych części kcal/mol. Tego typu błąd pojawia się dość często w tekście.

Co do części teoretycznej pracy zupełnie dla mnie niezrozumiałym jest przytaczanie szeregu reakcji otrzymywania N-tlenków związków heterocyklicznych oraz ich modyfikowania. Praca nie zawiera ani jednego opisu reakcji syntezy podobnych związków (Autorka takich reakcji nie przeprowadzała), więc nie widzę celu zamieszczania obszernych opisów metod syntezy N-tlenków. Podawanie tych informacji powoduje powstanie wrażenia, że pomimo kompetentnego opisu wyników badań Autorka przyłożyła zbyt małą uwagę do wprowadzenia czytającego w zagadnienia oddziaływań niekowalencyjnych opisując jednocześnie zbędne zagadnienia związane z reakcjami. Jednak, jeśli już Autorka uznała przydatność tej części pracy pozwolę sobie wymienić kilka błędów:

1. Rysunek 1.6 (a) – brak reagentów przy strzałkach
2. Strona 15 – acylowaniu ulega atom węgla, a nie wodoru.
3. Produkty acylowania (Rysunek 1.3) zawierają o jeden atom tlenu za dużo i nie jest to *O*-acylowanie.
4. Powoływanie się na nieopublikowane wyniki i to nie własne z 2010 roku nie ma większego sensu – referencja nr 30.
5. Odnośnik 31 nie jest cytowany w pracy, a obecny w spisie literatury.

Ważniejsze błędy jakie zauważyłem w pozostałej części rozprawy wymieniam poniżej. Nie wpływają one jednak na wartość merytoryczną rozprawy.

1. Autorka sama definiuje w jaki sposób będzie przedstawiać wiązanie N-tlenkowe (strona 6, Rysunek 1.1), a następnie zupełnie dowolnie stosuje reprezentacje tego wiązania. I tak, z definicji jaką Autorka przedstawiła na wspomnianym rysunku wynika, że wiązanie N-tlenkowe będzie w pracy przedstawione jako $N \rightarrow O$, zaś już na stronie 8 widzimy tak formę ylidu (Rys. 1.2) jak i formę bez jakiegokolwiek ładunku z wiązaniem pojedynczym N-O (Rys. 1.3).
2. Autorka zamiennie stosuje nazwy 1-tlenek (strona 9) oraz N-tlenek (również strona 9 i inne części pracy).
3. Struktura na Rysunku 1.3 (*typ C*) nie ma wiele wspólnego z benzimidazolem, którego nazwa pada na stronie 9. Przedstawiony *typ C* to dwie cząsteczki – benzen oraz N-tlenek imidazolu.
4. Strona 21 – nie jest zalecanym używanie przedrostków *orto-*, *meta-* i *para-* do pierścienia pirydyny.
5. Niefortunne oznaczenie na stronie 21 „X=dowolny atom niewodorowy” lepiej byłoby zastąpić „ $X \neq H$ ”.
6. W całej pracy Autorka nie stosuje jednakowego sposobu prezentowania struktur chemicznych, przez co praca robi wrażenie nieco niedbałej.
7. Z rysunku 6.1.2 na stronie 50 nie wynika, czy modelowa reakcja jest homo- czy heterolityczna.

Pozostałe drobne i nieliczne pomyłki edytorskie nie są warte tego, aby poświęcać im więcej uwagi. Należy zaznaczyć, że mimo pewnego zaniedbania przez Autorkę części teoretycznej, oryginalność i wartość otrzymanych wyników nie ulega wątpliwości.

Stwierdzam, że omawiana rozprawa doktorska spełnia wymagania „Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym...” z dnia 18 marca 2011 r i wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie rozprawy mgr Marleny Łukomskiej-Rogała do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

