



Dr hab. inż. Izabela Madura, prof. PW
Katedra Chemii Nieorganicznej
Email: izabela@ch.pw.edu.pl

Warszawa, 11 czerwca 2019 r

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Kingi Wzgardy-Raj

**p.t. BADANIA STRUKTURALNE I ANALIZA ODDZIAŁYWAŃ STABILIZUJĄCYCH
W KRYSTAŁACH WYBRANYCH POCHODNYCH ZWIĄZKÓW AZAAROMATYCZNYCH**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Kingi Wzgardy-Raj została przygotowana w Zakładzie Chemii Teoretycznej i Strukturalnej w Katedrze Chemii Fizycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem Pani dr hab. Agnieszki Rybarczyk-Pirek. W dysertacji, Autorka zajęła się badaniami dotyczącymi otrzymywania, krystalizacji oraz analizy strukturalnej serii kryształów zawierających w składzie pochodną pirydyny, 1,3,5-triazyny bądź 1,2,4,5-tetrazyny, ze szczególnym uwzględnieniem oddziaływań międzycząsteczkowych. Podstawą rozważań były dane strukturalne 16 nowych kryształów uzyskane w wyniku badań dyfrakcji rentgenowskiej na monokryształach. Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych została dodatkowo wsparta obliczeniami kwantowo-chemicznymi na poziomie teorii funkcjonału gęstości elektronowej (DFT) oraz badaniami spektroskopowymi (FT-IR) dla fazy stałej. Wybór związków do analizy obejmował szereg N-tlenków pirydyny, które od lat badane są w Zakładzie Chemii Teoretycznej i Strukturalnej, a w niniejszej pracy posłużyły do zaprojektowania nowych kokryształów metodami wykorzystującymi inżynierię krystaliczną. Za jeden z głównych celów Doktorantka postawiła sobie otrzymanie i strukturalne scharakteryzowanie kokryształów, których architektura mogłaby być zaprojektowana w oparciu o metody inżynierii krystalicznej, w szczególności uwzględniające rodzaje możliwych do utworzenia oddziaływań, takich jak wiązania wodorowe, halogenowe czy chalcogenowe. Należy podkreślić, że szczególnie te ostatnie oddziaływania są najnowszym trendem w badaniach strukturalnych, a ożywiona dyskusja na temat ich natury i właściwości wciąż jest prowadzona. Stąd uważam, że temat podjęty przez Panią mgr Kingę Wzgardę-Raj jest nowatorski i wpisuje się w aktualną tematykę badawczą z zakresu krystalochemii oraz analizy oddziaływań supramolekularnych.



Praca przygotowana jest w tradycyjnej formie składającej się z 11 rozdziałów, w tym trzech głównych części: literaturowej, opisu metodyki badań oraz części zawierającej analizę wyników własnych. Jak wspomniałam wyżej, podstawę pracy stanowią dane strukturalne 16 nowych kryształów uzyskanych metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach, co już należy uznać za znaczące osiągnięcie.

Od strony formalnej recenzowana praca doktorska stanowi 141 stronicowe opracowanie zawierające 76 rysunków i schematów oraz 31 tabel, a bibliografia liczy 152 pozycje literaturowe. Oprócz wymienionych wyżej rozdziałów praca zawiera jeszcze: Wprowadzenie, Cel i zakres pracy, streszczenie w języku angielskim, Wnioski, Bibliografię, Suplement oraz Wykaz dorobku Doktorantki. W suplemencie znalazły się spisy stosowanych odczynników wraz z podaniem nazwy kodu z krystalograficznej bazy CSD w przypadku substancji scharakteryzowanych strukturalnie, a także szczegółowe informacje na temat przeprowadzonych eksperymentów krystalizacyjnych. Dołączona została również tabela z danymi krystalograficznymi, danymi z pomiarów oraz udokładniania struktur oraz zestawienie danych dla znanych struktur tiomocznika zdeponowanych w bazie CSD. Do pracy załączone są kopie 4 publikacji (załączniki 1-4), w których znalazła się część wyników będących podstawą ocenianej dysertacji.

Praca została niezwykle starannie przygotowana od strony redakcyjnej. Doktorantka zadbała o spójną formę i numerację w rozdziałach, justowanie tekstu i niepozostawianie tzw. bękartów na końcu linii. Schematy są przejrzyste i bardzo dobrej rozdzielczości. Rysunki zamieszczono w kolorze, co znacznie wpływa na ich czytelność. Należy podkreślić, że zostały one bardzo dobrze dobrane do tekstu, w większości przypadków obrazując kluczowe problemy poruszane w pracy, tj. różnego typu oddziaływania międzycząsteczkowe i syntony supramolekularne. Wszystkie rysunki są opatrzone odpowiednimi podpisami. Jedyne zastrzeżenia można mieć do niektórych rysunków przedstawiających upakowanie cząsteczek w komórkach elementarnych: a) na rys. 7.1.4. oznaczenia wektorów bazowych sieci są zbyt małe; b) na rysunkach 4.2.5, 7.3.4. oraz 7.4.3 brak krawędzi komórki elementarnej lub chociaż kierunków wektorów bazowych sieci; c) w podpisie rys. 7.2.2 błędnie podano kierunek rzutu. Na rys. 3.3.1 zauważyłam niespójne przedstawienie atomów wodoru. Te drobne błędy nie wpływają na moja bardzo wysoką ocenę sposobu prezentacji wyników w pracy Pani mgr. Kingi Wzgardy-Raj. Język rozprawy jest poprawny, z zachowaniem szczególnej dbałości o poprawną terminologię terminów



krystalograficznych w języku polskim, co nie jest sprawą trywialną, bo często w dyskusjach używa się nomenklatury anglojęzycznej. Choć wkrađło się kilka drobnych błędów stylistycznych i literówek, to nie wpływają one na czytelność tekstu i jego zrozumienie.

Od strony merytorycznej, pracę rozpoczyna krótkie wprowadzenie, po którym następuje sprecyzowanie celu pracy i jej zakresu. Zostało tu wyjaśnione dlaczego Doktorantka zajęła się tematyką kokryształów oraz jakie związki, i dlaczego akurat te, wybrała do badań. O ile wspomniano tu o aspekcie praktycznym tego typu badań, szczególnie w kontekście leków, to praca ta skupia się na dogłębnej analizie możliwych oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach wieloskładnikowych celowo wytypowanych związków. Informacje zawarte w dość długim rozdziale pt. Cel i zakres pracy są nieco zaskakujące dla czytelnika, bowiem przedstawiają wzory strukturalne cząsteczek kolejno wybranych związków, ich znaczenie praktyczne (głównie biologiczne), a dopiero trzy ostatnie akapity zawierają zwięźle sprecyzowany cel pracy. W przypadku cząsteczki tiomocznika oraz 1,2,4,5-tetrazyny Autorka omówiła w jakiego typu oddziaływaniach mogą one potencjalnie uczestniczyć, co powinno być myślą przewodnią w tak skonstruowanym rozdziale. Niestety dla pozostałych cząsteczek nie zostało to podkreślone, a szkoda. Zabrakło tu też informacji o N-tlenkach pirydyny, które są głównym rodzajem pochodnych pirydyny w badanych kryształach.

Natomiast rozdział zatytułowany „Część literaturowa” to 12 stronicowe omówienie oddziaływań międzycząsteczkowych z wyróżnieniem wiązań wodorowych, halogenowych i chalkogenowych, głównego w zasadzie obiektu badań Pani mgr Kingi Wzgardy-Raj. Dla wszystkich rodzajów interakcji Autorka zwięźle nakreśliła historię ich odkrycia i badań oraz skupiła się na podaniu aktualnych definicji. Stosowane parametry geometryczne do opisu tych oddziaływań przedstawiła na poglądowych, jasno opisanych schematach. Rozdział ten został opracowany z uwzględnieniem 91 odnośników literaturowych, co świadczy o dogłębnym zapoznaniu się z literaturą przedmiotu.

Kolejny rozdział to „Metodyka pracy”, w którym główny i jedyny rozdział zatytułowany jest Badania krystalograficzne – myślę, że jest to niefortunne, tym bardziej, że dwa ostatnie podrozdziały zawierają parametry wykonywanych przez Doktorantkę obliczeń DFT oraz warunki pomiarów spektroskopii FT-IR. Z kolei pierwsze podrozdziały zawierają kolejno zwięźle informacje na temat odczynników, oznaczeń związków stosowanych w pracy, metod krystalizacji oraz



warunków pomiarów dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach i danych dotyczących udokładniania struktury. Można by nazwać je „częścią eksperymentalną”, chociaż główna jej zawartość została przez Doktorantkę ujęta w Suplemencie. O ile umieszczenie tam wyników pomiarów dyfrakcyjnych, danych krystalograficznych i danych z udokładniania jest powszechnie stosowaną praktyką, to szkoda, że tabela zawierająca spis odczynników nie została przez Autorkę skomponowana w sposób *explicite* pokazujący rolę inżynierii krystalicznej. Myślę, że przeważały w takim wyborze powszechnie panujące zwyczaje nieopisywania tego co w eksperymentach nie wyszło lub wyszło niezgodnie z przewidywaniami. Na szczęście Doktorantka zamieściła w Suplemencie również tabelę, w której zebrano informacje o wykonanych przez nią eksperymentach krystalizacyjnych. Tu dopiero widać ogrom prac, który został wykonany! Otrzymywanie kokryształów, nie mówiąc o krystalitach dobrej jakości, mimo wiedzy z dziedziny inżynierii krystalicznej i pewnym przesłankom z niej wynikającym co do doboru związków, w wielu przypadkach daje negatywny efekt. Dlatego jeszcze raz podkreślę, że strukturalne scharakteryzowanie 13 nowych kokryształów jest bardzo dobrym osiągnięciem wskazującym, że postawione cele Doktorantka w pełni zrealizowała.

Rozdział „Badania własne” składa się z pięciu części, dotyczących kolejno wskazanych w celach pracy grup związków. W pierwszej części Autorka postanowiła skupić się na opisie oddziaływań dla N-tlenku pirydyny z grupą NH_2 w pozycji *orto*, aby potwierdzić występowanie formy tautomerycznej przewidzianej wcześniej obliczeniami. Wyniki analizy strukturalnej tego związku zostały zaprezentowane w publikacji w *Crystal Growth and Design* (Zał. 2), której Pani Kinga jest współautorką. Zauważone przez nią angażowanie grupy N-tlenkowej w oddziaływania z grupą aminową wykorzystała do zaprojektowania kokryształów z pochodnymi benzenosulfoamidów, z których dwa scharakteryzowała strukturalnie. Doktorantka zauważyła ciekawy, zero-wymiarowy motyw strukturalny z rozgałęzionymi wiązaniami wodorowymi. Niestety nie przedstawiła sposobu upakowania tych indywidualiów w komórce elementarnej.

W drugiej części postanowiła przebadać wiązania halogenowe wykorzystując w tym celu bardzo ciekawy związek, N-tlenek pentachloropirydyny. Rzeczywiście stabilizowany jest on przez szereg wiązań halogenowych, natomiast grupa N-tlenkowa w nich nie uczestniczy. Oprócz analizy strukturalnej znalazły się tutaj też obliczenia kwantowo-chemiczne dla fragmentu strukturalnego składającego się z 6 cząsteczek, przy czym geometria układu była zgodna z tą wyznaczoną ze



struktury krystalicznej. Obliczenia typu *single-points* pozwoliły na oszacowanie energii poszczególnych oddziaływań i porównanie ich do energii uzyskanych z obliczeń dla struktur w pełni zoptymalizowanych. Uważam, że jest to bardzo cenny wkład w poznanie natury oddziaływań halogenowych. Wyniki dotyczące tej struktury znalazły się w publikacji zamieszczonej jako Zał. 1. Należy zauważyć, że Autorka podała na wstępie tego podrozdziału, że podjęła się prób kokryształizacji tego związku, jednak w Tabeli 2 suplementu nie ma takich informacji. W tym rozdziale znalazła się też bardzo ciekawa struktura pochodnej N-tlenku pirydyny z grupą SH w pozycji *orto* kokryształizowana z jodem, jako potencjalnym obiektem angażującym się w wiązania halogenowe. Nieoczekiwanie zaszła reakcja dimeryzacji, której hipotetyczny przebieg został przez Doktorantkę podany. Należy podkreślić, że budowa powstałego dimeru z wiązaniem S-S została odniesiona do innych struktur zdeponowanych w bazie CSD. Warto też zauważyć, że jest to pierwszy strukturalnie scharakteryzowany przypadek dimerycznego N-tlenku sprotonowanego jedynie połowicznie. W celu potwierdzenia obecności tego układu Doktorantka wykonała badania spektroskopowe FT-IR, a uzyskane widmo porównała do widma dla bis-2,2'-ditio-bis-N-tlenku pirydyny. Szkoda, że to pierwotne widmo nie zostało zamieszczone w pracy, na szczęście jest prawidłowe odwołanie do oryginalnej publikacji oraz szczegółowy opis istotnych pasm. Autorka, słusznie zresztą, skupiła się na opisie wiązań wodorowych realizowanych przez ugrupowania N-O i N-OH oraz tak jak zakładała, oddziaływań halogenowych z udziałem drobin I_3^- . Wyniki tych badań znalazły się w publikacji dołączonej jako Zał. 4.

Konsekwentnie, kolejny rozdział zawiera wyniki scharakteryzowanych strukturalnie układów, które Doktorantka zaprojektowała celem badania wiązania chalkogenowego. Na wstępie przedstawiła przegląd struktur z bazy danych CSD, skupiając się na motywach supramolekularnych tworzonych przez tiomocznik. Dodatkowo w Tabeli 7 suplementu załączyła informacje na temat dotychczas scharakteryzowanych 31 struktur, w tym odmian polimorficznych, tiomocznika badanych w różnych temperaturach i ciśnieniach. Mimo, iż w tych strukturach tworzone są głównie wiązania wodorowe N-H...S, to wybór właśnie tej cząsteczki jest jak najbardziej zasadny. Co prawda nie uzyskała układów z wiązaniami chalkogenowymi, jednak dla kokryształów tiomocznika z N-tlenkiem 3-bromopirydyny zidentyfikowała wiązania halogenowe typu C-Br...S. Te obserwacje pozwoliły Pani mgr Kindze Wzgardzie-Raj zaproponować wykorzystanie kwasu tritocyjanurowego, pochodnej 1,3,5-triazyny, jako cząsteczki, która może być potencjalnie



zarówno donorem (grupy NH) jak i akceptorem (atomy siarki) w wiązaniach wodorowych. Atomy siarki mogą również być akceptorami w wiązaniach halogenowych oraz być zaangażowane w tworzenie wiązań chalcogenowych. Na wstępie podrozdziału znalazła się analiza bazy danych CSD oraz rysunki przedstawiające supramolekularne łańcuchy o różnej topologii tworzone przez cząsteczkę kwasu tritiocyjanurowego. Doświadczalnie Doktorantka otrzymała 6 nowych kokryształów, zarówno z N-tlenkami jak i hydrazidem kwasu p-toluidynowego oraz 2,2-bipirydylem. Dla wszystkich struktur wykazała charakter aromatyczny sześciocłonowych pierścieni 1,3,5-triazyny wykorzystując w tym celu wartości obliczonego indeksu HOMA. Dla kokryształów z N-tlenkiem pirydyny i N-tlenkiem 2-merkaptopirydyny zidentyfikowała powystawianie słabych oddziaływań typu O... π , które, jak słusznie zauważyła Doktorantka, mogą się tworzyć z uwagi na częściowy ładunek ujemny atomu tlenu grupy N-tlenkowej mogący rekompensować deficyt elektronów w sześciocłonowym pierścieniu cząsteczki kwasu tritiocyjanurowego. Z kolei w strukturach z różnie podstawionymi N-tlenkami pirydyny zidentyfikowała ciekawe oddziaływania, takie jak wiązania chalcogenowe C-S...N, C-S...O oraz wiązania halogenowe C-Br...S. Przy czym tworzone są one w każdym przypadku pomiędzy cząsteczką N-tlenu a cząsteczką kwasu.

Zgodnie z celem pracy, kolejny rozdział zawiera opis struktur krystalicznych z udziałem pochodnej 1,2,4,5-tetrazyny, a konkretnie 6-di-2-pirydylo-1,2,4,5-tetrazyny. Jak podała Autorka, na dobrym poziomie scharakteryzowano dotychczas jedynie 6 takich związków, co wskazuje, że jest to obiekt warty dalszych badań, w szczególności oddziaływania przez tę cząsteczkę tworzonych. Już na wstępie Doktorantka zaprezentowała nową formę tego związku, której strukturę cząsteczkową i krystaliczną skrupulatnie opisała. Wyniki tych badań zawarła w publikacji przedstawionej jako Zał. 3. Należy podkreślić, że jest to cenny komunikat strukturalny, a Pani mgr Kinga Wzgarda-Raj jest w nim autorem korespondencyjnym. Otrzymała również trzy nowe kokryształy, w których zidentyfikowała ciekawe motywy z wiązaniami wodorowymi i halogenowymi oraz oddziaływaniami typu π -stacking.

Dla porządku, kolejnymi rozdziałami rozprawy doktorskiej są Wnioski, Abstract, Suplement i cytowana literatura. Na końcu podany jest dorobek naukowy Doktorantki oraz załączone są 4 publikacje ściśle związane z treścią rozprawy.

Z uwagi na rolę recenzenta poniżej podaję znalezione drobne błędy oraz zagadnienia, do których chciałabym, aby Doktorantka odniosła się podczas obrony publicznej:



- Str. 31. Błędnie podano kierunek krystalograficzny wzdłuż którego rozciągają się supramolekularne łańcuchy;
- Str. 61 Błędnie podano warunek reguły Hückla;
- Str. 127, w nagłówku Tabeli 7 powinny być grupy przestrzenne a nie punktowe;
- W strukturze kokryształu N-tlenku 4-nitropirydyny z 4-chlorobenzenosulfonamidem Autorka stwierdziła, że współkrystalizują one w stosunku stechiometrycznym 2:1. W strukturze, cząsteczka N-tlenku jest nieuporządkowana, co zostało wykazane poprzez udokładnienie jej w dwóch pozycjach. Są one od siebie zależne, co pokazują czynniki obsadzenia, w tym przypadku bliskie ½. Proszę odnieść się do podanej stechiometrii oraz struktury krystalicznej tego kokryształu i kokryształu tego N-tlenku z 4-nitrobenzenosulfonamidem;
- Proszę rozwinąć informację o symetrii cząsteczki N-tlenku pentachloropirydyny. Czy jest ona spowodowana specjalną pozycją w komórce elementarnej, czy wynika z analizy długości wiązań? Jeśli to jest ten drugi przypadek, to jakie jest odchylenie od symetrii idealnej?
- Proszę podać przykładowe związki dla których podjęto próby kokrysztalizacji z N-tlenkiem pentachloropirydyny.

Zamieszczone powyżej drobne uwagi nie mają wpływu na moją bardzo wysoką, pozytywną ocenę całości rozprawy, a także na bardzo wysokie kwalifikacje Doktorantki jako młodego naukowca. Należy podkreślić, że wykazała się znakomitym opanowaniem metod i narzędzi do analizy struktur i umiejętnie je zastosowała w przedstawionej mi do recenzji pracy. W rozprawie doktorskiej Pani mgr Kingi Wzgardy-Raj za szczególne osiągnięcia należy uznać:

- niewątpliwe wzbogacenie Bazy Danych Strukturalnych (CSD) o nowe dane krystalograficzne dla 13 nowych kokryształów oraz 3 ważnych związków, które dotychczas nie zostały scharakteryzowane, bądź otrzymano ich nowe formy (pochodna tetrazyny), co stanowi ogromną wartość dodaną w badaniach krystalograficznych;
- ustalenie, że cząsteczka N-tlenku 2-aminopirydyny w ciele stałym występuje w formie tautomerycznej ze sprotonowanym atomem azotu podstawnika a nie tlenu grupy



N-tlenkowej, i tym samym eksperymentalne potwierdzenie wyników badań spektroskopowych oraz teoretycznych;

- wykazanie, że grupa sulfonamidowa może być podwójnym donorem wiązania wodorowego - do grupy N-tlenkowej oraz nitrowej;
- zaobserwowanie, że N-tlenek 2-merkaptopirydyny może pełnić funkcję łagodnego odczynnika redukującego, ulegając przy tym utlenieniu do formy disulfidu;
- wykazanie, że pierścień 1,3,5-triazyny, w kwasie tritiocyjanurowym wykazuje charakter aromatyczny oraz cząsteczka tego związku może być angażowana w wiązania wodorowe, halogenowe i chalkogenowe.

Na koniec warto wspomnieć o dorobku naukowym Pani mgr Kingi Wzgardy-Raj. Ma ona na swoim koncie 4 publikacje ściśle związane z tematyką przedstawioną w rozprawie. Warto zaznaczyć, że są one opublikowane w czasopismach bardzo cenionych przez krystalografów, od prestiżowego *Crystal Growth and Design* do *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, które jest swoistym „dowodem”, że pracę wykonał dobrze wykwalifikowany krystalograf. Tym mianem można nazwać Doktorantkę, gdyż jest ona autorem korespondencyjnym tego strukturalnego komunikatu. Oprócz publikacji ma ona w swoim dorobku 23 wystąpienia konferencyjne, głównie w formie posterów prezentowanych osobiście. Na szczególne wyróżnienie zasługują odbyte przez Panią mgr Kingę Wzgardę-Raj staże krajowe, związane z nauką zasad pomiarów dyfrakcji rentgenowskiej na monokryształach oraz samymi pomiarami, które samodzielnie tam wykonywała. Wymuszone to było brakiem odpowiedniej aparatury w jednostce macierzystej, mimo iż w Zakładzie Chemii Teoretycznej i Strukturalnej pracują specjaliści z dziedziny krystalografii i krystalochemii. Należą się według mnie wyrazy uznania, że młoda osoba tak zdołała zorganizować swój czas, że udało jej się uzyskać tak dużo interesujących wyników podczas wyjazdów. Dodatkowo, Pani mgr Kinga Wzgarda-Raj uczestniczyła w dwóch prestiżowych, międzynarodowych szkołach krystalograficznych, co wskazuje na jej preferencje naukowe i dążność do doskonalenia umiejętności cechujących krystalografów.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Kingi Wzgardy-Raj zatytułowana „Badania strukturalne i analiza oddziaływań stabilizujących



Wydział Chemiczny

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

w kryształach wybranych pochodnych związków azaaromatycznych” spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. nr 65 poz. 595 z 2003 r. z późn. zm. – Dz.U. nr 164 poz. 1365 z 2005 r. oraz Dz.U. nr 84 poz. 455 z 2011 r.) i wnoszę o dopuszczenie Pani mgr Kingi Wzgardy-Raj do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom przedstawionej dysertacji i duży dorobek naukowy Doktorantki ściśle związany z pracą dokorską (4 publikacje), zwracam się do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o wyróżnienie niniejszej rozprawy (dołączając odpowiedni formularz wymagany przez Wydział).

Izabela Madura

Izabela Madura