



Warszawa, 31.08.2019

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.

„Efekty dynamiczne w układach zawierających wiązanie wodorowe”

złożonej Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego przez

mgr. inż. Agnieszkę Kwocz-Andrzejewską w celu uzyskania stopnia doktora

Przedstawiona do recenzji praca została wykonana pod opieką naukową dr. hab. Aleksandra Filarowskiego, prof. UW, oraz dr. hab. Jarosława Panka jako promotora pomocniczego. Tematyka rozprawy jest ściśle związana z zainteresowaniami naukowymi obu Promotorów, koncentrującymi się głównie na badaniach właściwości układów molekularnych, które mogą oddziaływać poprzez wiązanie wodorowe. Tematyka recenzowanej rozprawy doktorskiej wpisuje się w ten nurt badań.

Uwagi ogólne

Praca została wydana w postaci monografii zawierającej 186 stron, na których zamieszczono 117 rysunków, 12 schematów i 18 tabel. Dodatkowo, rozprawa zawiera załączniki (9 tabel przedstawiających wyniki badań spektroskopowych), spisy rysunków, schematów i tabel oraz dorobek naukowy Doktorantki (strony 187-216). Pani Kwocz-Andrzejewska jest współautorką trzech publikacji i siedmiu prezentacji (głównie postery) na konferencjach międzynarodowych i krajowych. Prace, w których opublikowała wyniki badań bezpośrednio związanych z tematyką rozprawy doktorskiej, ukazały się w *J. Mol. Struct.*, *Spectrochim. Acta Part A*, i *New J. Chem.*, w dwóch jest Ona pierwszym autorem. Natomiast wyniki przeszukania bazy SCOPUS wskazują, że Doktorantka opublikowała dodatkowo trzy inne artykuły, nie związane z tematyką rozprawy doktorskiej (może jest inna Agnieszka Kwocz na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego). Dodatkowo, Doktorantka była kierownikiem grantu dla młodych naukowców finansowanego z dotacji MNiSW i odbyła praktyki w ramach programu Bogolubowa-Infelda w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych w Dubnej (Rosja).

Tytuł pracy doktorskiej ma niewątpliwą zaletę – jest krótki, ale jednocześnie jest zbyt ogólny i nieadekwatny do zawartości rozprawy, w której przedstawiono wyniki badań wybranych jedno- i dwupierścieniowych pochodnych orto-hydroksylowych ketonów, amidów i zasad Schiffa. Tytuł byłby bardzo dobry w przypadku monografii.

Praca doktorska mgr inż. Kwocz-Andrzejewskiej składa się z szesnastu rozdziałów, z których ostatni jest spisem literatury (194 odnośniki literaturowe). Trochę zaskakujący jest układ dysertacji – rozpoczyna się ona od krótkiego wstępu i sformułowania celu badań, po czym następują streszczenia pracy w języku polskim i angielskim. W klasycznym układzie streszczenia umieszcza się albo na początku pracy, albo na jej końcu. Rozprawa, choć zrozumiała, zawiera jednak liczne błędy językowe, w tym stylistyczne.

Opinia o części literaturowej

Do tej części zaliczam dziesięć pierwszych rozdziałów (str. 14-95): (1) Wiązanie wodorowe; (2) Efekty dynamiczne; (3) Efekt indukcyjny, mezomeryczny i steryczny; (4) Izomeria cząsteczek; (5) Zjawisko polimorfizmu; (6) Zjawiska tautomerii; (7) Rola dynamiki protonu mostka wodorowego w projektowaniu nowoczesnych układów; (8) Metody badawcze stosowane do charakterystyki dynamiki wiązania wodorowego; (9) Metody obliczeniowe; (10) Charakterystyka badanych związków.

Już nawet pobieżne spojrzenie na tytuły rozdziałów wskazuje, że jest tu trochę chaosu. Na przykład, tautomeria (rozdz. 6) jest jednym z rodzajów izomerii konstytucyjnej (rozdz. 4). Kolejnym przykładem są rozdziały 2 i 7, poświęcone dynamice protonu w mostku wodorowym. W tej części rozprawy doktorskiej, najciekawsze, a zarazem najbardziej obszerne, są rozdziały 8 i 10. Zawierają one opisy metod spektroskopowych wykorzystywanych w badaniach dynamiki protonu w mostku wodorowym, z licznymi przykładami ich zastosowań, oraz przegląd literaturowy wyników wcześniejszych badań związków (lub ich pochodnych) będących przedmiotem rozprawy doktorskiej. W pozostałych rozdziałach przedstawiono definicje różnorodnych terminów, w wielu przypadkach ilustrując licznymi przykładami zastosowań.

Opinia o części eksperymentalnej i dyskusji wyników

Obiekty badań, przedstawione na schemacie 1, zostały podzielone na pięć grup. W części eksperymentalnej rozprawy (rozdziały 12 i 13) Doktorantka przedstawiła opis procedur syntezy związków z grup **I**, **II** i **III**, w przypadku 5-chloro-3-nitro-2-hydroksyacetofenonu (**I**) było to tylko deuterowanie (nie deuteracja!), oraz stosowane techniki pomiarowe

i obliczeniowe. Do identyfikacji otrzymanych produktów Doktorantka wykorzystwała spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (^1H NMR i ^{13}C NMR).

Uzyskane wyniki badań, ich analizę oraz dyskusję Doktorantka przedstawiła w rozdziale 14 (61 stron). Dysertacja jest dobrym przykładem połączenia doświadczenia tradycyjnego z badaniami *in silico*. Imponująca jest liczba wykorzystanych metod pomiarowych. Były to głównie techniki spektroskopowe: (i) spektroskopia w podczerwieni, IR, (ii) ramanowska, (iii) niekoherentnego nieelastycznego rozpraszania neutronów, IINS, (iv) magnetycznego rezonansu jądrowego, (v) kwadrupolowego rezonansu jądrowego i (vi) rentgenografia strukturalna. Do badań polimorfizmu 5-chloro-3-nitro-2-hydroksyaceto-fenonu wykorzystano również skaningową kalorymetrię różnicową oraz metodę termograwimetryczną. Metody chemii obliczeniowej zastosowano do opisu właściwości badanych układów w fazie gazowej oraz w ciele stałym, wykorzystując zarówno obliczenia statyczne jak i metodę dynamiki molekularnej Car-Parrinello.

Wspólną cechą wszystkich badanych związków jest pierścień sześcioczłonowy (również heterocykliczny) z dwoma grupami, które mogą oddziaływać ze sobą poprzez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, czyli grupami podstawionymi przy sąsiednich atomach węgla (podstawienie orto). Modyfikacje takiego układu poprzez dodanie kolejnych podstawników, czy też modyfikacja jednego z podstawników, mogą spowodować zmianę mocy wiązania wodorowego. Co więcej, może nastąpić przeskok protonu, czyli zamiana rolami atomów donora i akceptora protonu w wewnątrzcząsteczkowym wiązaniu wodorowym. Ten ostatni proces wskazuje na większą stabilność jednej z możliwych form tautomerycznych związku. Doktorantka wybrała bardzo ciekawe obiekty badań, odpowiednie metody do realizacji postawionego celu pracy doktorskiej oraz kompetentnie przeanalizowała uzyskane wyniki. Niewątpliwym elementem nowości naukowej jest wykorzystanie analizy porównawczej wyników kilku komplementarnych metod spektroskopowych (IR, Ramana i IINS) z widmami obliczonymi metodami DFT, DFPT i CPMD do badań wzajemnych oddziaływań między wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi w związkach grupy **III**; rentgenograficznie wyznaczono strukturę dwóch badanych układów. Inny ciekawy wątek to badania wpływu rotacji grupy amidowej wokół wiązania CN w pochodnych β -hydroksynaftyloamidów na wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe. Wyniki temperaturowych badań ^1H i ^{13}C NMR wskazały na zmiany konformacji pierścienia morfolinowego jednej z badanych pochodnych.

W podsumowaniu, również w streszczeniu, brak ogólnych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań. Co więcej, rozdział ten zawiera podsumowanie najważniejszych wyników badań związków grup: **I**, **III**, **IV** i **V**, czyli nie uwzględniono pochodnych typu **II**. Oczywiście pojawia się pytanie – dlaczego?

Uwagi i pytania do Doktorantki

Zapoznając się z przedstawioną dysertacją dostrzegłam w wielu miejscach niejasności, błędy edytorskie jak również stwierdzenia i wnioski wymagające polemiki. I tak:

1) „Badania nad naturą wiązania wodorowego prowadzili kolejno Oddo i Puxeddu charakteryzując orto-hydroksyaza pochodne eugenolu [2].” (str. 14)

Po pierwsze – nie kolejno, tylko razem, obaj są autorami publikacji, która ukazała się w 1906 r. Niestety, nie udało mi się dotrzeć do ich artykułu, a jestem ciekawa co kryje się pod sformulowaniem „natura wiązania wodorowego”.

Termin „wiązanie wodorowe” pojawił się po raz pierwszy w publikacji Latimera i Rodebusha [W.M. Latimer, W.H. Rodebush, J. Am. Chem. Soc., 1920, **42**, 1419] (*hydrogen nucleus held between 2 octets constitutes a weak „bond”*), prawie równocześnie z określeniem „mostek wodorowy” (*hydrogen bridge: „a hydrogen kernel held between two atoms*), wprowadzonym przez Hugginsa [M.L. Huggins, Undergraduate Thesis, University of California, 1919]. Wszyscy trzej panowie pracowali w laboratorium Lewisa.

2) Wielokrotnie używane jest pojęcie „deutaracja”, poprawnym jest „deuterowanie”.

3) Rysunek 22 (str. 44) przedstawia pochodną pirydyny, nie piperydyny. Prawdopodobnie, badania równowagi keto-enolowej przedstawiono również na przykładzie 2-fenylacylo-pirydyny (str. 43).

4) Na stronach 44 i 45: błąd w nazwie związku, powinno być: 2-fenylochinoliny

5) „będąc jednocześnie strukturami chelatowymi” (st. 47); „brak niechelatowych tautomerów” (str. 48); „pierścień chelatowy” (str. 80, 81, 148)

Chelaty to związki kompleksowe; co kryje się pod powyższymi sformułowaniami?

6) Na rysunku 53a (str. 85) przedstawiono oddziaływania pomiędzy atomami tlenu, należącymi do dwóch grup nitrowych. Czy te oddziaływania stabilizują układ?

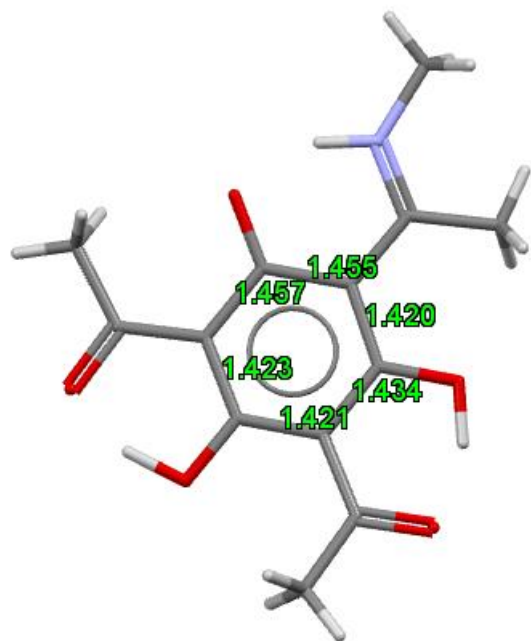
7) Związki **IV** i **V** – brak opisu ich syntezy, można znaleźć w publikacjach Doktorantki.

8) Kryterium wyboru wykorzystanych metod chemii kwantowej (funkcjonał/baza funkcyjna).

9) Glucyna – proszę o nazwę systematyczną.

10) Mam wątpliwości co do poprawności wzorów strukturalnych związków **III.2**, **III.3** i **III.4**. Przedstawiono je jako kationy zawierające co najmniej jeden atom węgla

w pierścieniu o hybrydyzacji sp^3 . Tautomer **B (III.4)** przedstawiony na schemacie 4 jest kationem (3+), zaś podpis sugeruje „równowagę”. Poniżej wyznaczona struktura **III.2**, przedstawiona w pracy *New J. Chem.* **2018**, 42, 19467, zdeponowana (VIPMEP) w bazie danych krystalograficznych CCDC, wraz z długościami wiązań w pierścieniu i nazwami związku.



(1E)-1-(3,5-diacetyl-2,4-dihydroxy-6-oxocyclohexa-2,4-dien-1-yl)-N-methylethaniminium
2,4-diacetyl-3,5-dihydroxy-6-(1-(methyliminio)ethyl)phenolate

11) Strona 100: „Schemat 4. Równowaga konformacyjna....”

Czy nie jest to przykład równowagi tautomerycznej? Proszę o podanie różnic (podobieństw) pomiędzy pojęciami: izomeria, konformacja i tautomeria cząsteczek. Czy konformer i tautomer można używać jako synonimy (Rysunek 88)?

12) Równanie 13 – nazwane równaniem Badgera i Bauera [*J. Chem. Phys.* **1937**, 5, 839]. Niestety, nie znalazłam tego równania w cytowanej pracy; jeżeli przeoczyłam ten fragment – proszę o wskazanie. Natomiast, zależność ta była wielokrotnie wykorzystywana do oszacowania mocy wiązań wodorowych w różnorodnych układach (z jednym lub kilkoma międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi), zaś jako literatura źródłowa cytowana jest praca: A.V. Iogansen, *Spectrochimica Acta Part A* **1999**, 55, 1585.

Powyższe uwagi w niewielkim stopniu wpływają na moją ogólnie pozytywną ocenę recenzowanej pracy doktorskiej A. Kwocz-Andrzejewskiej. O istotnej wartości uzyskanych wyników świadczy fakt, iż znaczna ich część została już opublikowana.

Wniosek

Opiniowana rozprawa doktorska zawiera szereg elementów nowości naukowej w dziedzinie badań wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. Doktorantka wykazała się umiejętnościami wykorzystania eksperymentu tradycyjnego i obliczeń teoretycznych w badaniach dynamiki zarówno protonu w mostku wodorowym jak i innych fragmentów badanych związków. Praca zawiera szereg zagadnień:

- syntezę badanych związków;
- ich charakterystykę chemiczną i fizykochemiczną;
- analizę wyników badań spektrofotometrycznych i krystalograficznych;
- badania efektu izotopowego w wybranych układach;
- badania równowagi tautomerycznej;
- wykorzystanie metod chemii kwantowej do charakterystyki badanych układów.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, iż przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia wszystkie wymogi, zarówno formalne jak i merytoryczne, stawiane przez ustawę rozprawom doktorskim i niniejszym wnoszę o dopuszczenie mgr. inż. Agnieszki Kwocz-Andrzejewskiej do dalszych etapów postępowania kwalifikacyjnego w celu nadania Jej stopnia doktora.

Halina Szatyłowicz