



**WYDZIAŁ
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

Łódź, 5 września 2019 r

dr hab. Agnieszka Rybarczyk-Pirek
Zakład Chemii Teoretycznej i Strukturalnej
Katedra Chemii Fizycznej

**Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Agnieszki Kwocz-Andrzejewskiej pt.:
„Efekty dynamiczne w układach zawierających wiązanie wodorowe”**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została przygotowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego pod kierunkiem promotora Pana dr hab. Aleksandra Filarowskiego, prof. UWr oraz promotora pomocniczego Pana dr hab. Jarosława Panka.

Tematyka dysertacji dotyczy bardzo interesujących i ważnych, a przy tym ciągle nie do końca wyjaśnionych zagadnień związanych z dynamiką układów zawierających wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Rozprawa doktorska stanowi próbę syntetycznego podejścia do tego problemu w zakresie zmian konformacyjnych cząsteczek, dynamiki protonu w wewnątrzcząsteczkowym mostku wodorowym oraz przemian tautomerycznych spowodowanych zmianami sprzężenia π -elektronowego lub efektami sterycznymi. Obiektem badań Doktorantki była przekrojowa grupa związków chemicznych zawierająca amidy aryłowe, *orto*-hydroksylowe zasady Schiffa oraz pochodne acetofenonu. Praca została zrealizowana w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych obejmujących spektroskopię w podczerwieni, spektroskopię Ramana, spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego, spektroskopię niekoherentnego nieelastycznego rozpraszania neutronów i rentgenowską analizę strukturalną monokryształów, uzupełnionych badaniami teoretycznymi wykorzystującymi metody obliczeniowe chemii kwantowej.

Rozprawa ma strukturę klasyczną składa się z 21 rozdziałów. Przegląd literatury, obejmujący rozdziały 1-10, zawiera 81 stron, natomiast opis wyników badań własnych wraz z wnioskami końcowymi, zawarty w rozdziałach 11-16, obejmuje 77 stron. W skład pracy wchodzi także: wstęp, sformułowanie celu i koncepcji pracy, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografia, załączniki, spisy rysunków, schematów i tabel oraz wykaz dorobku naukowego Doktorantki (rozdziały 17-21). Praca zawiera 194 odnośniki literaturowe, 117 rysunków, 12 schematów oraz 18 tabel. Od strony redakcyjnej praca została przygotowana starannie a odpowiednio dobrane rysunki dobrze ilustrują poruszane zagadnienia.

Dysertację rozpoczyna krótki wstęp, w którym Autorka przedstawia postawione sobie cele, przyczyny podjęcia badań oraz zwięźle prezentuje koncepcję swojej pracy doktorskiej.

Następujący po wprowadzeniu przegląd literatury otwiera rozdział przybliżający definicję i podział wiązań wodorowych, ze szczególnym uwzględnieniem wiązania wodorowego wspomaganego rezonansem. Model ten, pierwotnie wprowadzony dla homojądrowych wiązań wodorowych, został rozszerzony na oddziaływania heterojądrowe, a więc takie, jakimi Autorka zajmuje się w swojej pracy.

W kontekście słusznie, bo zgodnie z rekomendacją Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej, zacytowanej definicji wiązania wodorowego mam wątpliwości do pojawiających się w dalszej części pracy pojęć: „grupa protonodonorowa” oraz „grupa protonoakceptorowa” zamiast „grupa donorowa / akceptorowa wiązania wodorowego”. Ponadto, stosując wprowadzony przez Autorkę podział wiązań wodorowych należałoby skorygować sformułowania „średnie” (Rysunek 4 str. 24), „mocne” (Tabela 1 str. 17) czy „korzystne” (str. 33) wiązania wodorowe.

W tej części pracy znajduje się także opis zjawiska przeniesienia protonu przez mostek wodorowy oraz wpływu efektu izotopowego na dynamikę tego zjawiska. Ze szczególną uwagą potraktowane są cieszące się dużym zainteresowaniem wiązania wodorowe z niską barierą energetyczną procesu przeniesienia protonu. Uważa się, że mogą one pełnić fundamentalną rolę w stabilizacji produktów pośrednich i obniżaniu energii stanu przejściowego determinując szybkość reakcji enzymatycznych w układach biologicznych. Szerokie doniesienia literaturowe wskazują, że do tej grupy wiązań wodorowych często zaliczane są wspomniane wcześniej wiązania wodorowe wspomagane rezonansem, obiekt badań Doktorantki.

W dalszej części pracy Autorka przechodzi do opisu zjawisk izomerii, tautomerii i polimorfizmu związków chemicznych łącząc je, na wybranych przykładach, z dynamicznymi zmianami układów z wiązaniami wodorowymi. Prezentowana tematyka jest zilustrowana przeglądem literatury obejmującym wyniki metod spektroskopowych, dyfrakcji rentgenowskiej oraz badań termicznych. W analizie równowag tautomerycznych została także przedstawiona szczególna rola metod obliczeniowych chemii kwantowej. Niestety stosowane przez Autorkę sformułowanie „badania teoretyczne” (str. 45), nie oddaje pełnego charakteru prowadzonych prac badawczych.

Następny rozdział jest wprowadzaniem do zagadnień związanych z projektowaniem motorów i maszyn molekularnych. Te wielkocząsteczkowe układy budzą ogromne zainteresowanie ze względu na potencjalną możliwość kontroli przebiegu zjawisk występujących w przyrodzie. Autorka przedstawia przykłady wpływu reakcji kwasowo-zasadowych na strukturę przestrzenną cząsteczek związków chemicznych, w tym możliwość ich rotacji. Z punktu widzenia rozpatrywanych procesów dynamicznych jest to bardzo ciekawa tematyka. Wiąże się ona z prezentowanymi w pracy zmianami konformacyjnymi cząsteczek. Zatem rozdział ten dodatkowo podkreśla zasadność podjętych przez Doktorantkę badań.

Kolejne rozdziały przedstawiają zastosowania różnych metod badawczych w opisie wiązań wodorowych. Autorka z dużą znajomością tematu podaje liczne przykłady wykorzystania spektroskopii w podczerwieni, spektroskopii Ramana, spektroskopii rozpraszania neutronów, spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego oraz spektroskopii jądrowego rezonansu

kwadрупolowego. Bardzo ciekawym elementem jest wprowadzenie do spektroskopii rozpraszania neutronów i jej zastosowania w charakterystyce układów z wiązaniem wodorowym. Niewątpliwie przedstawiony opis jest związany ze stażem Doktorantki w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych w Dubnej w Rosji, gdzie miała okazję uczestniczyć w pomiarach z użyciem spektrometru NERA. Podkreślić należy, że tego typu aparatura badawcza nie jest powszechnie dostępna i przedstawione w pracy badania nie należą do standardowych. Uzupełnieniem tej części pracy jest wskazanie możliwości zastosowania nowoczesnych metod kwantowochemicznych, takich jak teoria funkcyjonałów gęstości elektronowej oraz dynamika Cara-Parinello, w badaniach dynamiki mostków wodorowych.

Część literaturową rozprawy kończy przegląd publikacji na temat badanych przez Doktorantkę związków tj. amidów arylowych, *orto*-hydroksylowych ketonów oraz zasad Schifffa.

Zaprezentowany przez Autorkę materiał jest nie tylko bardzo obszerny, ale również wszechstronny. Obejmuje wiele zagadnień związanych z tematyką pracy, świadczy o dobrym zapoznaniu się z literaturą przedmiotu oraz pozwala czytelnikowi na lepsze zrozumienie przedstawianych dalej wyników badań własnych.

Część eksperymentalną rozpoczyna prezentacja badanych związków, sposobu syntezy oraz stosowanej metodyki. Doktorantka dokonała świadomego wyboru obiektu badań bazując na przedstawionym przeglądzie literatury. We wszystkich przypadkach rozważane są struktury molekularne z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym, dlatego dziwić może fakt, że na Schemacie 1 to oddziaływanie przedstawione zostało wybiórczo dla niektórych pochodnych.

Dyskusja otrzymanych wyników zaczyna się od przedstawienia zjawiska polimorfizmu pierwszego ze związków – pochodnej acetofenonu. Istotnym punktem prowadzonych badań była analiza efektu izopowego wiązania wodorowego. W pracy Doktorantka wykorzystała spektrum metod: obliczenia kwantowochemiczne, badania rentgenograficzne, skaningową kalorymetrię różnicową, termograwimetrię, spektroskopię w podczerwieni w ciele stałym i w matrycy argonowej w zmiennym zakresie temperatur oraz spektroskopię niekoherentnego, nieelastycznego rozpraszania neutronów. Autorka poprawnie przedyskutowała otrzymane wyniki. i słusznie powiązała obserwowany polimorfizm ze zmiennością konformacyjną badanego związku. W opisie struktury krystalicznej obydwie odmiany polimorficzne zostały zaliczone do układu jednoskośnego, co nie jest poprawne, więc proszę o wyjaśnienie tej nieścisłości. Ponadto Rysunek 70 str. 115 uwidacznia pojedyncze cząsteczki tego samego związku różniące się konformacją zależnie od odmiany polimorficznej, zatem należałoby zmienić jego podpis.

Moje wątpliwości budzi pojawiające w pracy sformułowanie „zmierzone widmo spektroskopowe”. Widmo spektroskopowe jest dwuwymiarową zależnością między mierzoną wielkością fizyczną (natężeniem promieniowania) a wielkością charakteryzującą długość fali, przedstawianą w formie wykresu na płaszczyźnie. W tym kontekście stwierdzenie „zmierzyć widmo” jest pewnego rodzaju skrótem myślowym.

Za bardzo ciekawe i nowatorskie uważam scharakteryzowanie wzajemnych relacji między trzema wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi w układzie cyklicznym. Na potrzeby swoich badań Autorka zsyntezowała i przebadła eksperymentalnie 5 nowych związków. Należy

podkreślić, że wcześniejsze prace nad tego typu układami opierały się wyłącznie na analizach teoretycznych. Dla jednego ze związków udało się otrzymać właściwej jakości kryształy, co dodatkowo umożliwiło potwierdzenie jego struktury cząsteczkowej metodą rentgenograficzną. Przeprowadzona analiza spektroskopowa w podczerwieni została uzupełniona o wyniki obliczeń metodami funkcjonału gęstości elektronowej oraz dynamiki molekularnej Cara-Parinello, prowadząc do otrzymania zupełnie nowych wniosków. Doktorantka udowodniła, że na skrócenie i wzrost dynamiki mostka wodorowego w badanej grupie związków najbardziej istotny wpływ mają efekty steryczne oraz oszacowała energię wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych na 15-20 kcal/mol. Obliczenia metodą rachunku zaburzeń funkcjonału gęstości wykazały, że reakcja jednoczesnego przeniesienia protonów w trzech mostkach wodorowych jest mniej korzystna energetycznie niż przeniesienie jednego protonu. Autorka w ciekawej dyskusji dowiodła także nieliniowego charakteru zależności między długością mostka wodorowego a częstością drgań deformacyjnych poza płaszczyznę wiązania donorowego $\gamma(\text{OH})$. Otrzymane wyniki świadczą o wysokim poziomie umiejętności naukowych Doktorantki, a wymienione elementy nowości stanowią cenny wkład w poznanie natury wiązań wodorowych.

Pewne wątpliwości budzą podane przez Autorkę wartości różnicy energetycznej między konformerami B i C (opisane w Tabeli 13 i na Rysunku 89 str. 135-136). Z kolei w opisie Rysunku 92 użyteczne byłoby podanie znaczenia symboli IIIa, IIIb, IVa i IVb. Prezentowane w pracy długości wiązań oraz odległości międzyatomowe są podawane angstromach (Å), lecz w kilku miejscach brakuje jednostek (Tabele: 14, 17 i 18 oraz Rysunek 92). Warto pamiętać także, że wielkości te wyznaczone eksperymentalnie na podstawie badań rentgenograficznych, w przeciwieństwie do wyników otrzymanych z metod obliczeniowych, obarczone są błędem pomiarowym, co powinno być zawsze uwzględniane.

Kolejnym obiektem badań były pochodne β -hydroksylonaftyloamidów. Zastosowanie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego pozwoliło Autorce ustalić wpływ temperatury i polarności rozpuszczalnika na wzmocnienie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego oraz wysokość bariery energetycznej rotacji grupy amidowej. Doktorantka poprawnie przeanalizowała także zależności między zmianami konformacyjnymi układów, wynikającymi z rotacji w obrębie grupy amidowej, a parametrami geometrycznymi i energetycznymi wewnątrzcząsteczkowych mostków wodorowych.

Ostatni fragment części eksperymentalnej prezentuje wyniki analizy wpływu efektów podstawnikowego i sterycznego na energię wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego oraz proces przeniesienia protonu w grupie *orto*-hydroksylowych zasad Schiffa. Posłużyło temu porównanie geometrii cząsteczek otrzymanych z badań krystalograficznych w wynikami optymalizacji przeprowadzonej metodą funkcjonału gęstości elektronowej. Autorka z dobrą znajomością tematu wykazała, że zarówno grupa metylowa i karbonylowa mogą ułatwiać proces przeniesienia protonu, natomiast efekt steryczny grupy karbonylowej i iminowej będzie wzmacniać wiązania wodorowe po zajściu takiej reakcji. Dla ostatniego związku ciekawe mogłoby być przeanalizowanie dynamiki wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych do atomu tlenu grupy karbonylowej w pozycji 2 w formie keto-enaminowej i porównanie z otrzymanymi wynikami.

Przedstawiona powyżej analiza części eksperymentalnej dysertacji jednoznacznie potwierdza, że Doktorantka dysponuje bardzo dobrze opanowanym warsztatem badawczym, właściwie i z właściwą znajomością tematu interpretuje otrzymane wyniki oraz wykazuje się umiejętnościami analizy otrzymanych rezultatów i poprawnego wyciągania wniosków.

W recenzowanej pracy pojawiają się jednak pewne niezręczne sformułowania, dlatego wskazane byłoby wyjaśnienie co Doktorantka miała na myśli używając zwrotów: „stuprocentowe przeniesienie protonu” (str. 5); „głębsze minimum” (str. 22); „wewnątrzcząsteczkowe wiązanie N-H lub O-H” (str. 38); „pomiar przejść fazowych” (str. 59); „cząsteczki polimorficzne” (str. 115) czy „obniżenie pasma absorpcji” (str. 148). Zdarza się również, że w opisie brakuje słowa „atom” np. „sygnały przypisane do/pochodzące od węgla karbonylowych” (str. 99, 102, 105); „efekt steryczny między tlenem (...) a tlenem” (str. 112); „przeniesienie elektronu na tlen” (str. 160). Inne pojawiające się w pracy drobne błędy edytorskie nie są warte tego, aby poświęcać im tutaj uwagę.

Oceniając całość recenzowanej rozprawy chciałabym podkreślić, że oryginalność i wysoka wartość przeprowadzonych badań nie budzi moich wątpliwości. Uważam, że tematyka podjęta przez Panią mgr inż. Agnieszkę Kwocz-Andrzejewską świetnie wpisuje się w aktualne trendy badawcze wiązań wodorowych. Doktorantka zajęła się zupełnie nowymi, a zarazem bardzo ciekawymi zagadnieniami wykazując się umiejętnością zastosowania spektrum metod eksperymentalnych pozwalających Jej na analizę i poprawną interpretację otrzymanych wyników w odniesieniu do różnych aspektów wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Należy podkreślić, że przedstawione w pracy doktorskiej wyniki zostały częściowo opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych: Journal of Molecular Structure, Spectrochimica Acta oraz w prestiżowym New Journal Chemistry (łącznie 3 publikacje recenzowane). Były także prezentowane na konferencjach krajowych oraz zagranicznych. Doktorantka uczestniczyła również jako kierownik w projekcie badawczym dla młodych naukowców oraz odbyła miesięczny staż naukowy w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych w Dubnej w Rosji. Zatem, działalność naukową Pani mgr inż. Agnieszki Kwocz-Andrzejewskiej oceniam pozytywnie.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zatytułowana „Efekty dynamiczne w układach zawierających wiązanie wodorowe” spełnia wymagania „Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym...” z dnia 18 marca 2011 r z późniejszymi zmianami, oraz ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. „Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”, z późniejszymi zmianami, i wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego o dopuszczenie Pani mgr inż. Agnieszki Kwocz-Andrzejewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A. Rybarczyk - PrS