



Poznań, 29 września 2015 roku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MGR INŻ. ANNY MARIII NOWAK

*PROJEKTOWANIE, SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA KOMPLEKSÓW WYBRANYCH KWASÓW
SULFONOWYCH Z AMINAMI*

Krótką charakterystyką rozprawy. Tematyka przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej jest związana z chemią supramolekularną i dotyczy badań nad sposobem wzajemnego oddziaływania (a więc wzajemnego łączenia się) i wymiany informacji (a więc selekcji) w układach kwas/zasada, głównie za pomocą wiązań wodorowych. Praca zawiera obszerny materiał doświadczalny i szczegółową dyskusję wyników ilustrowaną przemyślanymi i czytelnymi rysunkami. Temat pracy oraz sposób jego realizacji opiera się na osiągnięciach prężnie rozwijającej się w ostatnich kilkudziesięciu latach inżynierii krystalicznej.

Formalna charakterystyka rozprawy. 135-stronicowa rozprawa doktorska składa się z wstępu, obejmującego definicję inżynierii krystalicznej i głównych pojęć związanych z tym obszarem nauki, krótką charakterystykę oddziaływań międzycząsteczkowych, rozdziału omawiającego wyniki zaplanowanego przeglądu krystalograficznej bazy danych (CSD) i zarysowanego na tym tle celu pracy. Rozdział czwarty poświęcony jest opisowi stosowanych metod badawczych, piąty omawia syntezę i warunki krystalizacji otrzymanych kompleksów molekularnych, a w szóstym czytelnik znajduje dyskusję wyników. Pracę kończy podsumowanie, po którym następuje spis tabel, rysunków oraz spis literatury, który obejmuje 72 pozycje. Do pracy dołączona jest płyta CD zawierająca zbiory cif dla nowo określonych struktur krystalicznych.

Przedmiot badań i zadania badawcze. Praca doktorska mgr inż. Anny Marii Nowak przedstawia wyniki badań nad sposobem oddziaływania związków zawierających obok siebie grupy sulfonowe i karboksylowe z wybranymi aminami aromatycznymi. Zakres prac związanych z realizacją tej tematyki obejmował otrzymanie nowych kompleksów molekularnych kwasu 5-sulfoizoftalowego i kwasu cysteinowego z określonymi aminami aromatycznymi, ich charakterystykę widmową oraz analizę tworzonych przez te cząsteczki motywów supramolekularnych. Cząsteczki kwasów zawierają dwa rodzaje konkurujących ze sobą grup funkcyjnych, a mianowicie karboksylowej i sulfonowej, natomiast cząsteczki amin aromatycznych zawierają atomy azotu będące składnikami grupy aminowej i pierścienia heterocyklicznego. Nietrudno przewidzieć, że sposób wzajemnego rozpoznania tego typu związków przebiegać będzie przy udziale wiązań wodorowych i oddziaływań układów π elektronowych. Osiągnięcie tak zakrojonego celu badań oznaczało realizację następujących zadań badawczych:

1. Analiza bazy CSD pod kątem określenia podstawowych syntonów supramolekularnych tworzonych przez aminy aromatyczne ze związkami posiadającymi grupy karboksylowe lub sulfonowe w formie protonowanej bądź deprotonowanej oraz zmian wywołanych wprowadzeniem do cząsteczki aminy większej liczby grup aminowych lub/i zwiększeniem liczby atomów azotu w pierścieniu.
2. Otrzymanie nowych kompleksów molekularnych kwasu 5-sulfoizoftalowego i kwasu cysteinowego z aminowymi pochodnymi azotowych związków heterocyklicznych.

3. Wykonanie widm w podczerwieni i ramanowskich dla otrzymanych związków oraz ich interpretacja.
4. Szczegółowa analiza wyników badań rentgenograficznych monokryształów .
5. Określenie warunków krystalizacji, wpływu wyjściowej stechiometrii substratów na stechiometrię i sposób asocjacji produktów, wpływu temperatury i charakteru rozpuszczalnika.

Charakterystyka uzyskanych wyników. W rezultacie wielokrotnie przeprowadzanych syntez mgr inż. Anna Maria Nowak uzyskała 15 nowych kompleksów molekularnych z udziałem kwasów 5-sulfoizoftalowego i kwasu cysteinowego oraz różnorodnych amin aromatycznych o szkielecie pirydynowym, piperydynowym, purynowym oraz s-triazyny. W grupie 12 kompleksów z kwasem 5-sulfoizoftalowym wyróżniła 21 cyklicznych motywów z reguły bimolekularnych, choć w tworzeniu niektórych z nich pośredniczyły cząsteczki wody (motywy II, VI, VII, XIII i XX) co formalnie czyniło z nich układy tetrameryczne oraz jeden rdzenny tetramer (motyw XVIII). Natomiast w grupie trzech kompleksów z kwasem cysteinowym wyszczególniła dziewięć podobnych motywów cyklicznych, w tym trzy wspólne dla obu tak różnych cząsteczek kwasu (motywy X (C) XVI (H) oraz XVII (F). W porównaniu z kompleksami tworzonymi przez kwas 5-sulfoizoftalowy, w kompleksach kwasu cysteinowego konkurują ze sobą nie tylko ugrupowania kwasowe, ale też aminowe, gdyż ich źródłem jest tutaj zarówno cząsteczka aminy aromatycznej jak i cząsteczka kwasu cysteinowego. Ponadto, ze względu na występowanie kwasu cysteinowego w formie jonu obojnaczego, oba ugrupowania kwasowe występują w formie deprotonowanej, co w przypadku kompleksów z kwasem 5-sulfoizoftalowym ma miejsce dopiero przy zwielokrotnionym stosunku aminy do kwasu. Oczywiście z punktu widzenia rozpoznania molekularnego najbardziej interesujący w badanym układzie jest proces wzajemnego oddziaływania kwas sulfonowy/amina w obecności ugrupowań karboksylowych i karboksylanowych. Rozważmy jeden z sześciu wyszczególnionych przez Autorkę motywów $R_2^2(8)$, a mianowicie motyw oznaczony cyfrą rzymską III, łączący grupę sulfonianową z aminą aromatyczną. W 2005r. Haynes i współautorzy uznali, że motyw ten pojawi się ilekroć grupa sulfonianowa oddziaływać będzie z ugrupowaniem o ogólnym wzorze H_xNXNH_x , tj. takim, w którym dwie grupy NH cząsteczki połączone są atomem mostkującym X. Rzeczywiście synton ten należy do najliczniejszych spośród wszystkich analizowanych przez Autorkę motywów bicyklicznych, gdyż występuje aż w sześciu badanych przez nią strukturach. W każdej z nich istnieje grupa aminowa w pozycji 2, a atom azotu z pierścienia jest protonowany. Jest to więc synton odpowiedzialny za bezpośrednie oddziaływanie ugrupowania sulfonianowego ze szczególnym rodzajem aminy aromatycznej, a więc za wzajemne rozpoznanie tych grup. Alternatywą dla niego jest znacznie mniej licznie występujący motyw IX, w którym rozpoznanie wymienionego ugrupowania aminowego następuje z udziałem tylko jednego atomu tlenu z grupy sulfonianowej. Można postawić pytanie czy obecność grupy karboksylanowej stanowi konkurencję dla tworzenia motywu III sulfonian/amina? Okazuje się, że synton analogiczny do omawianego, ale utworzony z udziałem grupy karboksylanowej zamiast sulfonianowej (oznaczony w pracy numerem rzymskim X oraz literą C) pojawia się w sześciu strukturach i tylko w jednej z nich (kryształ numer 5) towarzyszy mu motyw oznaczony numerem III. Może to wskazywać na niemal całkowite wyeliminowanie grupy sulfonianowej przez grupą karboksylanową przy tworzeniu heteromotywu $R_2^2(8)$ ze zdefiniowanym powyżej ugrupowaniem aminowym. Oczywiście występowanie motywu X wymaga, by grupa karboksylowa była deprotonowana. Ma to miejsce w cząsteczce kwasu cysteinowego, natomiast w kwasie 5-sulfoizoftalowym deprotonowanie grupy karboksylowej zachodzi w sytuacji, gdy stosunek stechiometryczny aminy do kwasu jest większy niż 1. Tak więc motyw X pojawia się w związkach 5, 12 i 14, gdzie stosunek aminy do kwasu wynosi 2:1 i w strukturze 11, gdzie wynosi on 3:1. Można więc postulować, że deprotonowanie grupy karboksylowej wiąże się z przejściem dominacji przez syntony supramolekularne $R_2^2(8)$ karboksylan/amina (motyw X, związki 5,

11, 12, 14 oraz motyw C związku 7 i 13) kosztem syntonów $R_2^2(8)$ sulfonian/amina występujących w związkach 1, 4, 5, 6, 8 i 10. Zaprezentowana tutaj analiza przebiegu zmian w składzie jednego z motywów bicyklicznych odpowiedzialnych za rozpoznanie kwas/amina, nieco odmienna od zaprezentowanej przez mgr inż. Annę Marię Nowak, wskazuje na celowość prowadzenia badań jakie podjęła Kandydatka, a mianowicie badań nad sposobem wzajemnego rozpoznania i wymiany informacji w układach o znacznie większym stopniu skomplikowania niż układy modelowe z pojedynczymi grupami funkcyjnymi.

Autorka nie kończy swojej analizy na scharakteryzowaniu występujących w kryształach badanych związków motywów cyklicznych lecz przeprowadza pełną analizę sposobu aranżacji w sieci krystalicznej cząsteczek kwasów i zasad aminowych. W grupie kompleksów z kwasem 5-sulfoizoftalowym zauważa tendencję do homoasocjacji ugrupowań kwasowych z utworzeniem jednowymiarowych łańcuchów lub taśm, częściowo z udziałem cząsteczek wody. W sytuacji gdy ogólna liczba atomów azotu aminy aromatycznej nie przekracza trzech, w przeważającej liczbie przypadków (kryształy 1, 2, 3, 4 i 6) obserwuje Autorka ułożenie kationów i anionów w naprzemienne warstwy. Natomiast przy wzroście liczby atomów azotu występuje tendencja do tworzenia warstw kationowo-anionowych rozbudowanych następnie do trzech wymiarów za pośrednictwem cząsteczek wody lub cząsteczek aminy występującej w przewodzie ilościowej. Tworzenie przez benzeno-1,3-dikarboksy-5-sulfonian 2,6-diaminopirydyny dwóch rodzajów kryształów (4 i 5), z których każdy należy do jednej z wymienionych grup należy traktować jako przypadek graniczny. Niemałą rolę w stabilizacji struktury krystalicznej odgrywają obok wiązań wodorowych oddziaływania z udziałem elektronów π . W tej kategorii odpowiedzialne za rozpoznanie molekularne wydają się być oddziaływania między grupą karbonylową lub sulfonową a elektronami π pierścienia aromatycznego. Natomiast oddziaływania o charakterze asocjacji warstwowej dotyczą zazwyczaj cząsteczek tego samego rodzaju. W tych nielicznych przypadkach, w których ten typ asocjacji występuje pomiędzy pierścieniami aromatycznymi kwasu i aminy (jak ma miejsce w kryształach 5, 10 i 14), obserwuje się również tworzenie odpowiednich homoasocjatów. Do najważniejszych elementów zaprezentowanych w rozprawie zaliczam:

1. Otrzymanie po raz pierwszy kompleksów molekularnych kwasu cysteinowego, który przejawia tendencje do tworzenia homoasocjatów.
2. Drobiazgową analizę oddziaływań międzycząsteczkowych i tworzonych agregatów supramolekularnych.
3. Określenie wpływu stosunku stechiometrycznego kwas/amina oraz liczby atomów azotu w aminie na sposób tworzenia agregatów jedno- i wielowymiarowych oraz warunków występowania zjawiska częściowej izostrukturalności.
4. Zgromadzenie obszernego materiału doświadczalnego wystarczającego do ogłoszenia drukiem w poważnych czasopismach specjalizujących się w publikacji artykułów z dziedziny inżynierii krystalicznej.

Uwagi krytyczne:

1. Autorka nie wykazała się dostateczną znajomością literatury. I tak zabrakło odwołania do pracy omawiającej rodzaj motywów supramolekularnych tworzonych z udziałem grupy sulfonowej i amin (CrystEngComm. , 2004, 6(95), 584–588) oraz do serii prac Michaela D.Warda dotyczących związków organodisulfonianowych. W rozdziale omawiającym wiązanie wodorowe brak odniesień do monografii takich autorów jak G. A. Jeffrey, G. Gilli czy D. Braga, a spis literatury nie wykracza poza rok 2013.

2. Odczuwa się również brak omówienia we wstępie charakteru oddziaływań grupy karbonylowej czy sulfonowej z elektronami π pierścienia aromatycznego, które, choć często przywoływane w dyskusji wyników, nie zostały scharakteryzowane pod względem geometrycznym, a ich słowny opis przedstawia wiele do życzenia. Na przykład przekształcenia symetryczne przypisane w tekście do atomów tlenu grup karbonylowych i sulfonowych dotyczą pierścieni aromatycznych (str. 84).
3. Opis metodyki rentgenowskich badań strukturalnych napisany jest niezrozumiałym językiem. Poniżej podaję kilka wybranych przykładów.

Str. 39 *'Na podstawie anizotropowych parametrów odchylenia termicznego rozwiązano położenie wszystkich atomów oprócz atomów wodoru,'*

Str. 70: *jest: układ przestrzenny, grupa, powinno być: układ krystalograficzny, grupa przestrzenna*

Str. 71: *w krystalografii nie operuje się pojęciem refleksy wyjątkowe*

4. Odnosiłam znaczną liczbę błędów stylistycznych, których nie będę wymieniać. Chciałabym jednak zwrócić uwagę na trzy szczególnie rażące konstrukcje językowe. Pierwsza dotyczy konsekwentnie błędnego stosowania określenia ilość do rzeczowników policzalnych, druga ilustruje przesadne przywiązanie Autorki do stanu posiadania przejawiające się w bardzo częstym używaniu zaimków przymiotnych 'mój', 'nasz'. Exemplum 'nasza cząsteczka', 'nasze wyjściowe związki' etc. Zaimek 'nasz' pojawia się nawet w tłumaczeniach tekstów innych autorów. Razi również stosowanie potocznego określenia 'woda' w miejsce 'cząsteczka wody'.
5. Operowanie takimi terminami jak zdeprotonowany i niezdeprotonowany atom azotu aminopiryminy prowadzi do całkowitej dezorientacji czytelnika (strony 76, 81).
6. Istotnym utrudnieniem dla recenzenta było to, że nazwy związków w zbiorach cif nie korespondują w żaden logiczny sposób z nazwami i numerami przypisanymi im w pracy doktorskiej i na liście zbiorów. Recenzent zmuszony jest więc do zapamiętania dwu zupełnie odmiennych sposobów oznaczania badanych związków i dodatkowo sposobu ich numeracji.

Wnioski końcowe. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Anny Marii Nowak ilustruje jak szeroką gamę kryształów molekularnych można uzyskać zmieniając w procesie kokrysztalizacji zaledwie jeden z dwóch substratów. Ta różnorodność wynika z możliwości tworzenia kompleksów molekularnych w różnym stosunku stechiometrycznym, pozbawionych rozpuszczalnika lub też solwatowanych oraz poprzez zmianę warunków ich otrzymywania. Z tego względu praca stanowi dobrą ilustrację aktualnych możliwości inżynierii krystalicznej w zakresie projektowania i struktur kryształów wieloskładnikowych. Doktorantka zdobyła doświadczenie dotyczące planowania i wykonywania syntez prowadzących do otrzymywania kryształów wieloskładnikowych, cenionych ze względu na możliwość modyfikacji właściwości fizycznych substratów. Doktorantka wykazała się również umiejętnością wnikliwej analizy wyników rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów. Na tej podstawie sądzę, że mgr inż. Anna Maria Nowak jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia badań, a przedstawiona przez nią rozprawa doktorska spełnia wszelkie wymogi określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) oraz w §5.1 rozporządzenia MENiS z dnia 15 stycznia 2004 r. (Dz. U. nr 15, poz. 128 z późniejszymi zmianami) i na tej podstawie wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr inż. Anny Marii Nowak do publicznej obrony.