



Poznań, dnia 24 września 2013 roku

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MGR AGNIESZKI CZAPIK

Badanie wpływu systematycznych modyfikacji chemicznych cząsteczek na ich upakowanie w kryształach

Krótką charakterystyką rozprawy. Recenzowana rozprawa doktorska zawiera dane strukturalne uzyskane metodami dyfrakcji promieni rentgenowskich na monokryształach i substancjach polikrystalicznych dla zwartej grupy kompleksów molekularnych tworzonych przez niektóre zasady heterocykliczne z wybranymi kwasami dikarboksyłowymi, fenolami, aminofenolami oraz pierwszorzędowymi aminami aromatycznymi. Praca zawiera bardzo obszerny materiał doświadczalny i wszechstronną dyskusję wyników. Temat pracy oraz sposób jego realizacji opiera się na osiągnięciach dwóch, ostatnio bardzo prężnie rozwijających się gałęzi nauki, a mianowicie inżynierii krystalicznej i mechanochemii.

Formalna charakterystyka rozprawy. Rozprawę doktorską stanowi 240 stronicowe opracowanie w języku polskim zawierające 160 rysunków i schematów oraz 27 tabel, do którego dołączona została płyta kompaktowa zawierająca pliki cif, rozprawę w formie pliku pdf oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Rozprawa ma układ tradycyjny i składa się z pięciu rozdziałów zawierających wstęp, cel pracy, część eksperymentalną wraz ze szczegółowym opisem wyników, podsumowanie oraz bibliografię, która liczy 144 pozycje. Większość rozdziałów jest podzielona na szereg podrozdziałów starannie ponumerowanych i opisanych. Od strony technicznej praca została bardzo dobrze przygotowana. Rysunki, choć drobne, są czytelne i opatrzone wyjaśniającymi podpisami. Wstęp zawiera definicje pojęć wykorzystywanych przez autorkę w dalszej części rozprawy i rozdział poświęcony modnym ostatnio metodom mechanochemicznym. Przedstawia również aktualny stan wiedzy z zakresu krystalochemii składników badanych kompleksów molekularnych i omówienie budowy najbardziej reprezentatywnych struktur dostępnych w literaturze, w tym kompleksu 2:1 fenazyny z hydrochinonem, uznanego przez doktorantkę za prototyp struktur tworzonych przez aromatyczne zasady diazaheterocykliczne z fenolami i aminami aromatycznymi. Analiza bibliografii tu cytowanej wskazuje na aktualność tematyki i jednoczesną jej realizację w znanych ośrodkach naukowych we Włoszech, Niemczech, Anglii i

Indiach. Treści zawarte we wstępie prowadzą prosto do celu pracy, który został określony jako monitorowanie zmian w strukturze supramolekularnej kryształów dwuskładnikowych, w których poszczególne moduły strukturalne połączone są za pomocą silnych wiązań wodorowych i oddziaływań z udziałem elektronów π pierścieni aromatycznych. Dodatkowo w tym rozdziale zdefiniowane zostały podstawowe jednostki budulcowe, określone ramy ich możliwych modyfikacji chemicznych oraz wymienione zostały główne zadania badawcze. W części eksperymentalnej czytelnik znajduje opis sposobu i warunków otrzymywania poszczególnych kompleksów, raport z wyników analizy rentgenograficznej zarówno monokryształów jak i proszków oraz część krystalochemiczną, w której główny akcent jest położony na określenie relacji między strukturą kryształu, a budową jego elementów składowych tak na poziomie molekularnym jak i supramolekularnym. Przedstawia też jakimi przesłankami kierowała się doktorantka wybierając do badań określone związki jako składowe kompleksu molekularnego. Przebieg analizy rentgenograficznej monokryształów został przedstawiony zwięźle i przejrzyście. Metodycznie bardziej skomplikowane przypadki jak zbliżenie kryształów, występowanie nieporządku czy tworzenie roztworów stałych zostały opisane szczegółowo. Ponieważ analizowane ko-kryształy zostały przez autorkę podzielone na dwie grupy, tj, na grupę kompleksów chinoksaliny z kwasami dikarboksyłowymi oraz na grupę kompleksów aromatycznych zasad diazaheterocyklicznych z fenolami, aminofenolami oraz aminami aromatycznymi, podsumowanie wyników następuje po każdym z rozdziałów z osobna i jest stosunkowo obszerne. Doktorantka podejmuje w nich próbę generalizacji wyników własnych wzbogacając je o dane zaczerpnięte z krystalograficznej bazy danych. Analizuje wyniki posługując się rozkładem statystycznym oraz rozważaniami geometrycznymi. Z uwagi na powyższe, rozdział końcowy, zatytułowany *Podsumowanie i wnioski* został ograniczony do trzech stron i zawiera możliwie jak najbardziej skrótowe powtórzenie ważniejszych tez i uzyskanych wyników. Rozprawa kończy się spisem literatury, wykonanym w mojej opinii bezbłędnie, oraz listą 25 publikacji, w których doktorantka jest jednym z autorów.

Uwagi krytyczne. Redakcja tak obszernego materiału zgromadzonego w rozprawie, aczkolwiek wykonana z dużą starannością, w kilku miejscach wymaga korekty. Dotyczy to wprowadzenia numerów tabel, rysunków i rozdziałów w miejscach oznaczonych symbolem xx (strony 185 i 199) lub xxx (strona 82), przedstawienia kolejności stron 103 i 105, zastąpienia na stronie 37 5,10-dihydrofenazyny 5,10-diaminofenazyną, wprowadzenia

właściwych numerów rysunków na stronach 215 i 221 oraz zróżnicowania wartości gęstości kryształów na stronie 204.

Wymienione drobne pomyłki edytorskie w zasadzie nie utrudniają lektury. Kłopot pojawia się wtedy, gdy zamiana oznaczeń literowych lub cyfrowych wprowadza zamieszanie w misternie konstruowanym wywodzie logicznym. I tak na stronach 102 i 232 pomyłony jest stosunek stechiometryczny składników. Źródłem tego błędu są przyjęte przez autorkę dwie różne konwencje na określenie zawartości kryształów mieszanych. We wzorach chemicznych (z jednym wyjątkiem w tabeli 3.2.11) podawany jest najpierw wzór sumaryczny zasady, potem kwasu, tymczasem w opisie struktur dominuje kolejność odwrotna. Podobnie zamiana wskaźników *l* i *k* na stronie 146 może prowadzić do niezrozumienia wyводу dotyczącego charakteru zbliźniaczenia kryształu.

Unikałabym sformułowań *asymetryczny atom węgla* (str. 69) oraz *oddziaływania aromatyczne* (strony 29, 34, 39 etc. aż do 230). Za znacznie bardziej poprawne uważam wyrażenie ze strony 13, gdzie mowa o oddziaływaniach z udziałem układów aromatycznych. Nowością dla mnie jest określenie stanu jako standardowego (strona 18).

Dwukrotnie pojawiające się sformułowanie, że struktury składników kryształu mieszanego powinny być izomorficzne (strony 21 i 71) rodzi pytanie o zasadność takiego stwierdzenia. Jest mi trudno uwierzyć, że wyniki udokładniania struktury w grupie przestrzennej $P2_1/c$ są różne od wyników uzyskanych w procesie udokładniania tej samej struktury w grupie przestrzennej $P2_1/n$ (strona 146). Chyba, że zmiany w sposobie udokładniania były bardziej daleko idące.

Ocena merytoryczna. Recenzowana rozprawa doktorska jest częścią projektu badawczego realizowanego konsekwentnie od wielu lat na Wydziale Chemii UAM pod kierunkiem prof. Marii Gdaniec, w którym wykorzystuje się koncepcje inżynierii krystalicznej w celu uzyskania nowych połączeń supramolekularnych na drodze innej niż konwencjonalna synteza chemiczna. Zastosowanie reguł inżynierii krystalicznej pozwala uzyskać kryształy wieloskładnikowe, o właściwościach odmiennych od ich jednoskładnikowych odpowiedników, albo poprzez ko-krystalizację z roztworu albo na drodze mechanochemicznej, tj. poprzez mielenie lub ucieranie składników, a więc w warunkach przyjaznych środowisku. Użycie metod mechanochemicznych stwarza również warunki do syntezy połączeń niemożliwych lub trudnych do otrzymania na drodze krystalizacji z roztworu prowadząc do wzbogacenia liczby analizowanych połączeń supramolekularnych. Umożliwia też badanie i stwarza warunki do dyskusji przemian pomiędzy różnymi formami

krystalicznymi tego samego materiału. Nadzieje jakie wiąże się z rozwojem inżynierii krystalicznej wynikają z możliwości poprawy właściwości materiałów, szczególnie leków, lub otrzymania ich nowych form. O ile jednak wybór ko-krystalizującego partnera jest zazwyczaj łatwy do uzasadnienia na gruncie inżynierii krystalicznej, to nie można z góry przewidzieć rezultatu takiej syntezy, tzn. jakiego typu syntony supramolekularne pełnić będą funkcję wiodącą. Pozostaje więc droga żmudnych badań umożliwiających wyprowadzenie generalizacji. Takie podejście prezentuje recenzowana rozprawa doktorska. Praca zawiera opis metod otrzymywania 51 kompleksów molekularnych tworzonych przez aromatyczne zasady diazaheterocykliczne z kwasami mono- i polikarboksyłowymi, fenolami, aminofenolami i aminami aromatycznymi, analizę struktury krystalicznej tych kompleksów jak też wnioski płynące z obserwacji przebiegu zmian strukturalnych w ramach zwartej grupy połączeń, niekiedy o zmiennej stechiometrii. Praca wzbogacona jest ponadto o cztery struktury substratów reprezentujące ich nowe odmiany polimorficzne. W ramach modułów heterocyklicznych modyfikacji podlega liczba centrów zasadowych, ich wzajemne usytuowanie, wielkość układów aromatycznych oraz obecność dodatkowych podstawników. Poszczególne komponenty mogą asocjować z utworzeniem homo- lub hetero-syntonów, a siłami sprawczymi ich asocjacji są stosunkowo silne wiązania wodorowe z udziałem grup karboksylowych, hydroksylowych lub aminowych jako donorów oraz atomów azotu z aromatycznych pierścieni heterocyklicznych jako akceptorów. Obecność układów aromatycznych stwarza warunki do wystąpienia różnorodnych oddziaływań z udziałem elektronów π pierścieni aromatycznych. Motywem przewodnim pracy jest, pojawiające się w wielu miejscach i w różny sposób formułowane pytanie do jakiego stopnia obserwowany synton supramolekularny stanowi trwały element składowy kryształu, niepodatny na drobne modyfikacje chemiczne jednego lub obu komponentów. Z tego wynikają kolejne pytania, a mianowicie jakie czynniki decydują o trwałości, a więc i o predykcyjności określonego syntonu supramolekularnego oraz jak duże modyfikacje w strukturze cząsteczki są potrzebne do zasadniczej zmiany sposobu agregacji jednostek strukturalnych, a więc do przebudowy syntonu. Odpowiedzi na te pytania znajduje czytelnik w podsumowaniu wyników badań. Na uwagę zasługują stosowane techniki badawcze. I tak synteza kompleksów molekularnych jest prowadzona na drodze krystalizacji z roztworu jak również na drodze mechanochemicznej. Za każdym razem autorka identyfikuje otrzymany produkt i jeżeli jest on w formie monokryształów przeprowadza jego pełną analizę strukturalną. Pracom tym towarzyszy czujna obserwacja postaci zewnętrznych kryształów, by nie przegapić

ewentualnych zmian fazy krystalicznej po dłuższym okresie przechowywania lub przebywania na powietrzu oraz pod wpływem obniżania temperatury. Wystąpienie zmian jest asumptem do ponownej rejestracji danych. Jeżeli kompleks został otrzymany na drodze mechanochemicznej, autorka przeprowadza jego identyfikację przez porównanie dyfraktogramów proszkowych tego związku z dyfraktogramami obliczonymi na podstawie znajomości struktury krystalicznej zarówno substratów jak i wszelkich możliwych produktów reakcji. Nie zawsze, co zrozumiałe, prowadzi to do kompletnej identyfikacji faz.

Jedną z konsekwencji zgromadzenia tak obszernego materiału badawczego jest obserwacja szeregu „ciekawostek” krystalochemicznych. Na przykład jeden z kompleksów chinoksaliny z racemicznym kwasem winowym tworzy kryptoracemat, twór wyjątkowy, choć znany w literaturze. Warto na to zjawisko zwrócić uwagę niespecjalistom, którzy krystalizację w jednej z grup Sohnke’go traktują jako warunek dostateczny występowania w kryształach tylko jednego enancjomeru. Ciekawe wydają się próby poszukiwania wyjaśnienia dlaczego chinoksalina często tworzy kompleksy o stosunku kwasu do zasady 1:2, podczas gdy w kompleksach fenazyny i pirazyny ten stosunek wynosi 2:1 i powiązanie tego zjawiska z symetrią własną cząsteczek oraz stopniem jej wykorzystania w kryształach.

Przy tak szeroko zakrojonych badaniach nie sposób uciec od problemów natury metodycznej. Autorka zmagając się więc z kryształami ulegającymi bardzo szybkiemu rozkładowi, rozwiązuje problemy związane ze zbliźniaczeniem i nieporządkiem w kryształach. Z tych zmagani wychodzi zwycięsko, przy okazji ujawniając dobrą znajomość zagadnień związanych z symetrią, krystalochemią i rentgenowską analizą strukturalną zarówno monokryształów jak i proszków oraz umiejętność wszechstronnego wykorzystania informacji zgromadzonych w krystalograficznej bazie danych CSD.

Podsumowanie. Przedstawiony materiał doświadczalny jest bardzo obszerny i daleko wykracza poza ustalone w tym względzie standardy. Na poparcie tej tezy wystarczy podać, że autorka rozwiązała i opisała 55 struktur krystalicznych. mgr Agnieszka Czapik jest współautorem 25 prac opublikowanych w czasopismach międzynarodowych, z których sześć dotyczy tematyki związanej z rozprawą. Przedstawione w pracy doktorskiej wyniki zawierają szereg elementów noszących znamiona nowości naukowej. Zaliczyć do nich można:

1. Zdefiniowanie i wykazanie dużego stopnia trwałości syntonów supramolekularnych w kompleksach tworzonych przez aromatyczne zasady diazaheterocykliczne bądź z kwasami dikarboksyłowymi bądź z fenolami, aminofenolami i aromatycznymi aminami pierwszorzędowymi.

2. Określenie wpływu wzajemnego usytuowania grup funkcyjnych oraz ich charakteru jak też zmiany wielkości układów aromatycznych na trwałość określonego syntonu supramolekularnego.
3. Wskazanie na strukturotwórczą rolę nie tylko silnych wiązań wodorowych, ale i różnorodnych oddziaływań z elektronami π pierścieni aromatycznych, w tym słabych oddziaływań $\text{CH}\cdots\pi$.
4. Wskazanie na możliwość istnienia zależności pomiędzy symetrią własną cząsteczki zasady diazaheterocyklicznej a stosunkiem stechiometrycznym składników w tworzonych przez nią kryształach molekularnych.
5. Odkrycie dotąd nieznanymi odmian polimorficznych substratów.
6. Wykazanie roli technik mechanochemicznych w inżynierii krystalicznej oraz tego, że często prowadzą one do uzyskania podobnych kompleksów co krystalizacja z roztworu.

Wnioski końcowe. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Agnieszki Czapik, a w szczególności zgromadzony w niej materiał doświadczalny, ilustruje jak szeroką gamę struktur krystalicznych można uzyskać na drodze ko-krystalizacji zaledwie dwóch substratów.

Ta różnorodność wynika z możliwości tworzenia kompleksów molekularnych w różnym stosunku stechiometrycznym, pozbawionych rozpuszczalnika lub też solwatowanych oraz poprzez zastosowanie wielorakich technik i warunków ich otrzymywania. Z tego względu praca stanowi świetną ilustrację aktualnych możliwości inżynierii krystalicznej w zakresie projektowania i przewidywania struktur kryształów wieloskładnikowych i w niczym nie ustępuje czołowym pracom z tej dziedziny w świecie. Recenzowana rozprawa doktorska jest kopalnią wiedzy dla przyszłych doktorantów w zakresie planowania badań krystalochemicznych, stawiania pytań i szukania rozwiązań oraz sposobu zmagania się z wyzwaniami metodycznymi. Praca pokazuje jak ważna w badaniach naukowych jest umiejętność właściwej interpretacji uzyskanych wyników. Doktorantka zdobyła duże doświadczenie i jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia badań. Dlatego też z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Agnieszki Czapik spełnia wszelkie wymagania 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. nr15, poz. 128 z późniejszymi zmianami) i na tej podstawie wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr Agnieszki Czapik do publicznej obrony.

Ponadto wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

