



Warszawa, 22 maja 2018

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Wioletty Bendzińskiej-Berus
p.t. *FUNKCJA BLOKUJĄCA GRUPY TRYTYLOWEJ W UKŁADACH*
SUPRAMOLEKULARNYCH TWORZONYCH PRZEZ CHIRALNE AMIDY
KWASU TRIFENYLOOCTOWEGO

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Wioletty Bendzińskiej-Berus została przygotowana w Zakładzie Krystalografii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem prof. dr hab. Urszuli Rychlewskiej. Dotyczy ona analizy strukturalnej szeregu pochodnych amidów kwasu trifenylooctowego ze szczególnym zwróceniem uwagi na funkcję grupy trifenylooctowej (trytylowej) w przenoszeniu informacji z centrum stereogenicznego, blokowaniu tworzenia istotnych oddziaływań kierunkowych z grupą aminową oraz regulowaniu wymiarowości struktur supramolekularnych.

Praca przygotowana jest w tradycyjnej formie składającej się z trzech głównych części. W pierwszej, literaturowej, zawarto informacje na temat grupy trytylowej, oddziaływań międzycząsteczkowych oraz związków inkluzyjnych. Kolejne części zawierają opis metodyki zastosowanych badań oraz analizę wyników własnych. Podstawę pracy stanowią dane strukturalne 40 nowych kryształów uzyskanych metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach, co już należy uznać za znaczące osiągnięcie.

Od strony formalnej, rozprawę doktorską mgr Wioletty Bendzińskiej-Berus stanowi 145 stronicowe opracowanie zawierające 46 rysunków, 14 schematów oraz 21 tabel, a bibliografia liczy 143 pozycje literaturowe. Do pracy dołączona jest zalaminowana formatka (wkładka) przedstawiająca wzory elektronowe badanych związków, tabelę otrzymanych i scharakteryzowanych kryształów inkluzyjnych wraz z numeracją związków użytą w pracy oraz schematem kątów torsyjnych opisujących geometrię badanych cząsteczek. Ten oryginalny dodatek był bardzo pomocny w opracowaniu niniejszej recenzji. Ponadto, do rozprawy załączona jest płyta CD z nagraniem rozprawy (plik PDF), streszczeniami w języku

polskim i angielskim, a także z plikami CIF dla wszystkich struktur, co również znacznie pomogło w wykonaniu recenzji (szczególnie zebrane w jeden plik dane dla każdej z omawianych grup związków). Na płycie znajduje się też katalog zawierający publikacje (i ich suplementy) współautorstwa Doktorantki związane tematycznie z pracą doktorską. Na płycie dostępny jest także 46 stronicowy suplement zawierający rzuty perspektywiczne cząsteczek z zaznaczonymi elipsoidami drgań termicznych oraz upakowanie cząsteczek w komórce elementarnej z wyróżnioną pozycją zajmowaną przez cząsteczki rozpuszczalnika w przypadku kryształów inkluzyjnych. Dodatkowo, suplement zawiera rysunki i dane otrzymane z analizy powierzchni Hirshfelda.

Praca została starannie przygotowana od strony redakcyjnej. Zamieszczone kolorowe ilustracje są w przeważającej części dobrze dobrane, chociaż w niektórych miejscach brakuje rysunków, które według mnie lepiej obrazowałyby omawiane aspekty niż śledzenie danych w tabelach. Pewną niedogodność sprawia też czytelnikowi zbyt mały rozmiar czcionki pokazujący numerację atomów oraz przedstawienie tej numeracji jedynie dla wybranych cząsteczek na początku podrozdziałów, w których opisywana jest dana grupa związków. Lepszym dla czytelnika rozwiązaniem byłoby umieszczenie numeracji dla każdej z cząsteczek prezentowanych w suplementcie, co umożliwiłoby łatwiejszą identyfikację omawianych elementów budowy cząsteczki i kryształu bez potrzeby odnoszenia się do numeracji w programie do wizualizacji struktur. Język rozprawy jest poprawny z wyraźnym zwróceniem uwagi na sposób tłumaczenia terminów z języka angielskiego. W większości przypadków jest to ciekawa i oryginalna interpretacja, np. *fingerprint plots* jako „obrazy linii papilarnych”, niemniej jednak z niektórymi pozwolę się nie zgodzić. Szczególnie wątpliwe jest dla mnie tłumaczenie wyrażen *spikes* bądź *whiskers* na „iglice”. Terminy angielskie dotyczą opisu pewnych charakterystycznych kształtów na dwuwymiarowych reprezentacjach molekularnych powierzchni Hirshfelda, więc przypisanie im polskiego terminu opisującego trójwymiarowy obiekt zdecydowanie nie pasuje. Po za tym w języku polskim funkcjonuje słowo *wiskers/wiskersy*, które moim zdaniem byłoby adekwatnym tłumaczeniem. Również byłabym ostrożna nazywając osobę zajmującą się krystalografią rentgenowską *rentgenografem* (str. 47) oraz stwierdzeniem, wg. mnie umniejszającym zarówno prezentowane wyniki jako i możliwości metody analizy powierzchni Hirshfelda, że „*bogactwo kolorów wygenerowanych obrazów powierzchni Hirshfelda podnosi wartość estetyczną prezentowanych wyników*” (str. 49). Na szczęście te drobne uchybienia oraz nieliczne literówki nie wpływają na czytelność tekstu i jego zrozumienie.

Od strony merytorycznej, rozdział zatytułowany „Wstęp Literaturowy” to 20 stronicowe omówienie najważniejszych pojęć odnoszących się do szczegółowej analizy badanych struktur cząsteczkowych i krystalicznych. Autorka z dużą starannością przedstawiała zagadnienia związane z grupą trytylową, a w szczególności z opisem jej konformacji, stosowanym w dalszej części pracy dotyczącej wyników własnych. Drugi podrozdział tej części zawiera informacje na temat oddziaływań międzycząsteczkowych w ujęciu supramolekularnym. Znalazły się tu zagadnienia podstawowe, głównie zaczerpnięte z książki „*Supramolecular Chemistry*” pod redakcją J.W. Steeda i J.L. Atwooda, niestety tylko częściowo wykorzystane w opisie struktur krystalicznych omawianych w późniejszych rozdziałach. Zabrakło według mnie wykorzystania niektórych pojęć, jak np. wiązania wodorowe rozwidłone, oddziaływania typu *edge-to-face*. Myślę, że szczególnie te pierwsze wzbogaciłyby niektóre opisy licznie występujących oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych. Natomiast na podkreślenie zasługuje umieszczenie opisu oddziaływań van der Waalsa na końcu tego podrozdziału dające logiczne przejście do tematu związanego ze związkami inkluzyjnymi.

Kolejny rozdział to „Cel i przedmiot badań”, gdzie Autorka jasno sprecyzowała jakich informacji będzie poszukiwała analizując dużą grupę związków pochodnych. Tu podany jest podział związków na trzy grupy: monotrytyloacetamidy, bis(trityloacetamidy) oraz pochodne N-trityloacetyloaminokwasów i związków pokrewnych. Rozdział prezentujący wyniki własne zawiera logiczne uzasadnienie takiego podziału, poprzedzony jest on jednak częścią trzecią zatytułowaną „Metodyka”. Jest to rozdział, który można by nazwać „częścią eksperymentalną”, jednakże zawiera oprócz parametrów, warunków i sposobu prowadzenia pomiarów również fragmenty opisujące dość dokładnie metodykę pomiarów dyfrakcji na monokryształach. Uważam to za cenną część, aczkolwiek pomieszczenie danych *stricte* związanych z wykonywanymi przez Autorkę eksperymentami z podstawami teoretycznymi stosowanych metod powoduje, że rozdział ten trzeba czytać kilkakrotnie, aby znaleźć potrzebne dane. Na warty odnotowania zasługuje jednak fragment opisujący sposób udokładniania struktur zawierających nieporządek, wskazujący na znakomite opanowanie metod rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów przez Doktorantkę.

Rozdział „Analiza otrzymanych wyników” składa się z trzech części, dotyczących kolejno wskazanych w celach pracy grup związków. Dla monotrytyloacetamidów bardzo dokładnie przedstawiono sposób opisu konformacji cząsteczek stosując zarówno wartości kątów torsyjnych, jak i nomenklaturę Klyne'a i Preloga. Doktorantka szczegółowo omówiła również helikalność grupy trytylowej (śmigła trytylowego), co pozwoliło jej zauważyć, że

zmiana konformacji grupy trytylowej powodowana jest N-metylowaniem grupy amidowej. Z kolei tworzące się oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe z udziałem grupy C-H centrum stereogenicznego pozwoliły wysnuć wniosek, że dzięki nim następuje transmisja informacji od centrum chiralności do śmigła trytylowego. Autorka zauważyła również zwielokrotnienie cząsteczek w asymetrycznej części komórki elementarnej dla niektórych pochodnych i powiązała je z problemami efektywnego upakowania molekuł w kryształach. Budowę sieci krystalicznej przedstawiała omawiając tworzące się słabe oddziaływania, wykorzystując w tym celu analizę powierzchni Hirshfelda oraz analizę gęstości kryształów powiązaną z ewentualnym powstawaniem luk strukturalnych. W podsumowaniu tego podrozdziału znalazły się najistotniejsze cechy omawianych układów. Należy podkreślić, że w tej części rozprawy Autorka wykazała się znakomitym opanowaniem metod i narzędzi do analizy struktur oraz umiejętnością logicznego przedstawienia dużej ilości materiału. Szczególnie uwidocznione to jest w kolejnych podrozdziałach czwartej części, gdzie Doktorantka odwołuje się do wcześniejszych, szczegółowych opisów podając jedynie najistotniejsze informacje. I tak, dla bis(trytyloacetamidów) fragmenty dotyczące konformacji cząsteczek są zwięzłe, a nacisk został postawiony na opis kryształów inkluzyjnych. Tu również należy podkreślić ogrom wykonanej pracy związanej z zaplanowanym eksperymentem krystalizacji wytypowanych na podstawie analizy strukturalnej związków oraz uzasadnienie dlaczego rozpuszczalniki niepolarne nie tworzyły związków inkluzyjnych. Z kolei podrozdział dotyczący pochodnych aminokwasów zawiera obszernie omówienie struktur supramolekularnych tworzonych przez wiązania wodorowe, najistotniejszą cechą, która wyróżnia tę grupę wśród badanych związków. Odpowiednio dobrane modyfikacje analizowanych cząsteczek pozwoliły na wysunięcie konkluzji, że blokowanie udziału grupy N-H w zewnątrzcząsteczkowych wiązaniach wodorowych zależy od odległości tej grupy od atomu centralnego grupy trytylowej, a także zmniejsza wymiarowość obserwowanych agregatów strukturalnych.

Dla porządku, kolejnymi rozdziałami rozprawy doktorskiej mgr Wioletty Bendzińskiej-Berus są „Podsumowanie”, „Cytowana literatura” oraz spisy tabel, rysunków i załączników. Na końcu podany jest spis publikacji Doktorantki.

Pomimo starannego przygotowania pracy, Autorka nie uniknęła pewnych błędów i niedociągnięć, które muszą zamieścić z obowiązku recenzenta. Oprócz już wymienionych wyżej drobnych uwag zaliczają się do nich:

- Niekonsekwencja w opisie oddziaływań: w opisie monotrytyloacetamidów (str. 56) i bis(trytyloacetamidów) (str. 69) Doktorantka opisuje oddziaływania pomiędzy grupą

C*-H i O=C jako oddziaływania lokalnych dipoli bądź oddziaływania 1,3-dipolowe. Dla monotrytyloacetamidów, konkretnie związku oznaczonego jako 2, są one również zobrazowane na rysunku 4.1.6. (str. 59) oraz ujęte w tabeli 4.1.3. stosującej parametryzację podaną we wcześniejszej pracy Prof. Rychlewskiej. Jednakże na rysunku 4.1.7, zaraz poniżej wzmiankowanej tabeli oraz w tabelach 4.1.2, 4.2.3. i 4.3.4 te same kontakty są ujęte jako wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe. Dla pochodnych aminokwasów te oddziaływania występują w opisie jedynie jako wiązania wodorowe.

- Na str. 80 (dot. związku 11) oraz str. 104 (dot. związków 25 i 26) Autorka dyskutując konformacje nienasyconych pierścieni pięcioczłonowych podała parametry asymetrii zaproponowane do opisu steroidów w *Atlas of steroid structures* pod redakcją W. L. Duaxa i D. A. Nortona. Niestety zabrakło wyjaśnienia czytelnikowi w jaki sposób parametry te są zdefiniowane i które z wartości wskazują na znaczne/znaczące zróżnicowanie pierścieni, tym bardziej, że konformacja pierścieni pięcioczłonowych jest następnie powiązana z konformacją grupy trytylowej.
- Na str. 43-44 w części „Metodyka” omówiony jest nieporządek statyczny i dynamiczny. O ile fragment dotyczący udokładniania nieporządku zasługuje na wyróżnienie, to zamknięcie problemu rozróżnienia nieporządku dynamicznego od statycznego lakonicznym zdaniem „*Kilkakrotnie, aby zniwelować nieporządek dynamiczny byłam zmuszona powtórzyć pomiar w niskiej temperaturze*” powoduje niedosyt czytającego oraz wrażenie niepełnego przeanalizowania problemu.
- Brak wyjaśnienia, dlaczego analizę termogravimetryczną wykonano tylko kilku związków i dlaczego akurat te wybrano.
- Wykresy krzywych TGA (rys. 4.2.4-4.2.7) są przygotowane niestarannie. Opis osi oraz czcionka skali są zbyt małe, nie komentując dokładności zamieszczonego na wykresach ubytku masy. W „Metodyce” wyraźnie Autorka zaznaczyła, że „*Zawartość rozpuszczalnika w kryształach obliczono bezpośrednio z procentu utraty masy, z dokładnością do 0.1%.*”, więc dziwi fakt, że dokładności na rysunkach i w ich podpisach są większe.
- Brak wyjaśnienia, dlaczego do analizy przestrzeni międzycząsteczkowych stosowane były sondy o różnym promieniu (1.0 lub 1.5Å) i dlaczego akurat o takim? Nie podano też, która z dostępnych w programie *Mercury* metod obliczania tzw. *voids* była stosowana.
- Na str. 119 i 120 zamieszczony jest opis charakterystycznych cech obecnych na wykresach *fingerprint plots*. Niestety błędnie podano ich współrzędne d_i i d_e . Dla przykładu, na wykresie 4.3.12.d obecny tam wiskers związany z obecnością istotnego, kierunkowego

odziaływania (przez Autorkę określonego jako H...S) ma współrzędne $d_i \sim 0.9 \text{ \AA}$ oraz $d_e \sim 1.5 \text{ \AA}$ – drugi wąs, równoważny do pierwszego, ma wartości odwrotne. Stwierdzenie, że występują są one „przy wartościach d_i oraz d_e ok. 1.5 \AA ” jest błędne. Niestety ten błąd pojawia się przy każdym opisie.

- Na rys. 4.2.9, 4.2.13, 4.3.5 i 4.3.6 brakuje wektorów bazowych sieci lub rzutu komórki elementarnej.
- Co oznacza stwierdzenie „widok wzdłuż warstwy” zawarty w podpisie rys. 4.3.5 i 4.3.6?
- W „Podsumowaniu” pojawia się wyrażenie „warstwy bimolekularne”. Co ono oznacza i jak się odnosi do prezentowanych opisów struktur krystalicznych? Termin ten nie wystąpił w pozostałych rozdziałach pracy.

Zamieszczone powyżej uwagi nie mają wpływu na moją bardzo wysoką, pozytywną ocenę całości rozprawy, a także na bardzo wysokie kwalifikacje Doktorantki jako młodego naukowca. W rozprawie doktorskiej mgr Wioletty Bendzińskiej-Berus za szczególne osiągnięcia należy uznać:

- wykazanie, że grupa trytylowa pełni rolę grupy blokującej na poziomie supramolekularnym i jej „oddziaływanie ochronne” zmienia się wraz z odległością grupy N-H od grupy trytylowej wpływając na wymiarowość tworzonych agregatów supramolekularnych;
- wykazanie, że obecność przestrzennie rozbudowanych grup trytylowych i chiralność cząsteczek powoduje kłopoty z efektywnym upakowaniem, stąd w kryształach obserwuje się zwielokrotnienie liczby cząsteczek symetrycznie niezależnych ($Z' > 1$) bądź pojawiają się istotnej objętości luki strukturalne;
- powiązanie zmian helikalności grupy trytylowej z naturą i miejscem podstawników na azocie i/lub centrum stereogenicznym;
- zaplanowanie eksperymentu, otrzymanie i scharakteryzowanie 16 kryształów inkluzyjnych dla bis(trytyloacetamidów). Znaczna liczba otrzymanych struktur zawierających zainkludowane cząsteczki rozpuszczalnika/rozpuszczalników pozwoliła na ogólną charakterystykę tej grupy kryształów;
- niewątpliwe wzbogacenie Bazy Danych Strukturalnych (CSD) o nowe dane krystalograficzne dla 40 pochodnych zawierających ugrupowanie trytylowe, co stanowi ogromną wartość dodaną w badaniach krystalograficznych.

Na podkreślenie zasługuje też fakt, że 2/3 materiału pracy doktorskiej mgr Wioletty Bendzińskiej-Berus jest już opublikowana w postaci trzech artykułów w prestiżowych

czasopismach o zasięgu międzynarodowym, mianowicie *European Journal of Organic Chemistry*, *RSC Advances* oraz *Crystal Growth and Design*. W szczególności ta ostatnia praca podkreśla naukową wartość recenzowanej dysertacji i wiodący w tej publikacji udział Doktorantki, która jest jej pierwszym autorem prezentującym analizę strukturalną związków inkluzyjnych otrzymanych w wyniku osobiście zaplanowanych eksperymentów krystalizacyjnych. Doktorantka jest również współautorką trzech innych publikacji, ale nie są częścią recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Wioletty Bendzińskiej-Berus zatytułowana „*Funkcja blokująca grupy trytylowej w układach supramolekularnych tworzonych przez chiralne amidy kwasu tryfenylooctowego*” 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 mgr Wioletty Bendzińskiej-Berus do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom przedstawionej dysertacji i duży dorobek naukowy Doktorantki, zwracam się do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu o wyróżnienie niniejszej rozprawy.



Izabela Madura