

Wrocław, 03.03.2022

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Adama Kwiatkowskiego  
pt. „Zmiany konformacyjne związków heterocyklicznych wywołane oddziaływaniami  
międzycząsteczkowymi”**

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska magistra Adama Kwiatkowskiego dotyczy opisu zdolności pochodnych 1,3-piryminy do samoorganizacji pod wpływem bodźców zewnętrznych. Praca ta bazująca głównie na badaniach konformacyjnych jest kontynuacją tematyki badawczej dotyczącej chemii supramolekularnej prowadzonej w grupie dr hab. Borysa Ośmiałowskiego prof. UMK, który to jest promotorem ocenianej rozprawy. Temat pracy wpisuje się w rozległy interdyscyplinarny trend badań nad organizacją strukturalną molekuł, zarówno tych tworzących kompleksy czy polimery w sposób samoistny lub przy zastosowaniu tzw. włączników.

Praca doktorska oparta jest na trzech artykułach eksperymentalnych opublikowanych chronologicznie w *Journal of Organic Chemistry* (ACS), *New Journal of Chemistry* (RSC) oraz *Molecules* (MDPI). Udział Doktoranta w opublikowanych pracach jest kluczowy, w drugiej i trzeciej jest on pierwszym autorem. W pierwszej zaś pracy, powstałej najwcześniej, pozostaje on autorem piątym a głównym autorem jest jego promotor. Jak dotąd prace te cytowane były 33 razy a sumaryczny współczynnik oddziaływania prac wynosi ponad 12.

Rozprawa doktorska będąca przewodnikiem po opublikowanych artykułach jest dość opasła jak na tego typu prace i wynosi 78 stron. Opatrzona jest ona cytowanym piśmiennictwem stanowiącym 99 pozycji. Praca poprzedzona jest jednostronicowym streszczeniem w języku polskim i angielskim a także wykazem skrótów i akronimów stosowanych w pracy. Streszczenie dobrze i skrótowo przedstawia cel pracy oraz treści prezentowanych publikacji. Wstęp do pracy został zawarty na kolejnych 38 stronach i stanowi wręcz wzorcowe wprowadzenie w podstawy oddziaływań międzycząsteczkowych i podstawy chemii supramolekularnej. Autor zastosował bardzo ciekawe podejście chronologiczne rozpoczynając rozważania od obserwacji Arystotelesa zawartych w traktacie „O niebie”, w którym to wzajemne

przyciąganie i odpychanie się drobin ma być podstawą zjawisk naturalnych. Szczególną uwagę w wstępie do pracy Doktorant poświęcił naukowym dokonaniom Donalda Crama, Jean-Marie Lehna i Charlsa Pedersena, którzy łącząc ze sobą syntezę organiczną, chemię koordynacyjną, analityczną czy bioorganiczną stworzyli fundamenty nowej, interdyscyplinarnej dziedziny, której głównym zadaniem jest opis struktur złożonych z dwóch lub większej ilości podjednostek molekularnych oddziałujących ze sobą niekowalencyjnie. Na dalszych kartach swojej pracy Autor krok po kroku wprowadza czytelnika w następujące po sobie najistotniejsze odkrycia skupiając swoją uwagę na coraz to bardziej fascynujących molekułach i ich kompleksach, które nazywane dziś maszynami molekularnymi stanowią potężne narzędzie mające wkład w każdą dyscyplinę nauk chemicznych.

Kolejna część rozprawy została poświęcona przeglądowi oddziaływań międzycząsteczkowych poczynając od oddziaływań van der Waalsa, wiązań halogenowych czy wodorowych. Treść tego rozdziału nie do końca odwzorowana jest w tytule. Pisząc o oddziaływaniach międzycząsteczkowych należałoby podać je wszystkie lub ograniczyć się w tytule do tych, najbardziej istotnych w chemii supramolekularnej. Nie bardzo też rozumiem, dlaczego Autor w litym tekście umieszczając energie wiązań, jej jednostki prezentuje w nawiasie. Ta uwaga dotyczy zresztą całej pracy oraz jednostek innych wielkości. Najdłuższy i myślę, że najbardziej przydatny dla czytelnika niezaznajomionego z podstawami samoorganizacji molekuł jest rozdział pt. „Czynniki wpływające na trwałość kompleksów i selektywność asocjacji”. Autor rozpoczynając podaje słusznie, że trwałość struktur omawianych kompleksów zależna jest od ilości wiązań wodorowych a ilościowo ową trwałość opisuje stała równowagi asocjacji gość-gospodarz. Myślę, że w tym miejscu zabrakło wprowadzenia do ilościowej miary opisu homodimeryzacji substratu/ów, której po części praca jest również poświęcona, a stałe dimeryzacji pojawiają się w dalszych rozdziałach. Najważniejszą formą prezentacji równowag, z którymi Autor się borykał, jest powiązanie stałej asocjacji gość-gospodarz ze stałą lub stałymi homodimeryzacji gościa lub gospodarza. Ich wzajemne relacje są niezwykle istotne dla zrozumienia procesów samoorganizacji się molekuł oraz wydajności tego procesu. Proponuję, by Doktorant mógł zaprezentować to schematycznie podczas swojej autoprezentacji. Opisując czynniki mające wpływ na organizację i trwałość kompletów Pan mgr Kwiatkowski szczególną uwagę skupił na oddziaływaniach drugiego rzędu ilustrując je bardzo ładnie zarówno na poziomie schematycznym - obrazując odpowiednimi przykładami kompleksów. jak i prezentując odpowiednie stałe trwałości będące konsekwencją powstawania drugorzędowych oddziaływań. Po części zależność pomiędzy oddziaływaniami drugorzędowymi, a stałą równowagi prezentuje równanie wiążące energię swobodną Gibbsa i stałą trwałości umieszczone w pracy w postaci Równania 2. Autor popełnił tutaj błąd w jednostce samej energii swobodnej przedstawiając ją jako  $J$ . W rzeczywistości jest to  $J/mol$ , w innym wypadku stała gazowa musiałaby mieć wymiar  $J/K$  a tak nie jest. Na Rysunku 10 zabrakło jednostek przy stałych równowagowych, które pojawiają się w tekście.

Jak sam Autor wspomina, oddziaływania drugiego rzędu mają istotny wpływ na obniżenie lub zwiększenie stałej oddziaływania licznych kompleksów, te jednak nie rozstrzygają i wyjaśniają w pełni tematu stabilności kompleksów supramolekularnych. By rzucić więcej światła na te czynniki, które nie muszą być od razu oczywiste Doktorant na dalszych kartach swojej pracy podjął się próby opisu tautomerii oraz rotamerii w ujęciu czynników wpływających na zwiększenie lub obniżenie stałej oddziaływania substratów. Szczególną uwagę skupił On na wpływie repulsji wolnych par elektronowych oraz słabych oddziaływań na różnorodność struktur rotamerycznych prezentując bardzo ciekawe przykłady kompleksów opatrzone odpowiednimi stałymi asocjacji. W tej części pracy pojawia się również obszerny opis wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. Są one szczególnie istotnie w wyjaśnieniu samoorganizacji się substratów i wpływu tego zjawiska na powstawanie i pozorną trwałość kompleksu gość-gospodarz. Czytając o kolejnych czynnikach wpływających na trwałość i selektywność oddziaływań czytelnik znajduje opis efektów podstawnikowych w tym efektów rezonansowych, indukcyjnych czy sferycznych a także relację pomiędzy efektami elektronowymi a energią wiązania wodorowego. Wszystkie te podrozdziały napisane są bardzo rzetelnie i prezentują opisywane efekty z dużą sumiennością i starannością. Myślę, że na kartach tych rozdziałów mógłby się znaleźć wykres lub próba usystematyzowania wpływu opisywanych efektów na trwałość kompleksów. Taka ilustracja/lub schemat mogłaby w sposób jeszcze bardziej przejrzysty zaprezentować te skomplikowane treści.

Ostatnia część obszernego wstępu pracy poświęcona jest obliczeniom kwantowo-chemicznym w tym metodom chemii kwantowej, energii oddziaływań międzycząsteczkowych i kwantowej teorii atomów w cząsteczkach. Choć nie jestem specjalistą w tej dziedzinie to jednak dobór tych metod wydaje się słuszny patrząc choćby na podobne badania Promotora oraz to, że prace Doktoranta zawierające wyniki tych metod zostały opublikowane w periodykach o międzynarodowym zasięgu. Z uwagi na fakt, że podstawową metodą pomiarową w badaniach Pana Kwiatkowskiego była technika jądrowego rezonansu magnetycznego, która mimo swoich ogromnych możliwości posiad również spore ograniczenia, to metody kwantowo-chemiczne stały się świetnym dopełnieniem całości.

Jak przystało na pracę doktorską będącą zbiorem opublikowanych artykułów, tak i ta, oceniana przeze mnie, zawiera opublikowane prace, które poprzedzone są krótkim rozdziałem „Synopsis”. Uważam, że taki wstęp do prezentacji własnych prac opublikowanych jak by nie było na przełomie kilku lat jest szalenie istotny gdyż pozwala przedstawić swoje spojrzenie na opisywane treści z perspektywy czasu i zaprezentować motywy i cele działania z nieco innej perspektywy. Właśnie taką formę przyjął tu Doktorant. Poza celami zaprezentował tu bardzo zgrabnie jakie są elementy wspólne opublikowanych artykułów, wskazując rzecz jasna na pochodne 1,3-pyrimidyny, jako elementów zdolnych do samoorganizacji pod wpływem czynników zewnętrznych. Autor wyjaśnia również, które wyniki stały się podstawą uzyskania jak i realizacji grantu Preludium (NCN).

Każda z prezentowanych publikacji w tej części pracy została poprzedzona krótkim wprowadzeniem, syntetycznym opisem wyników i dyskusji a także najistotniejszymi wnioskami. W pierwszej pracy autorzy skupili się na międzycząsteczkowych oddziaływaniach 2-acyloamino oraz 2,4-bis(acyloamino)pirymidyn. Związki oddziałujące zostały tak dobrane mogły tworzyć z pochodnymi pirymidyn trzy lub cztery międzycząsteczkowe wiązania wodorowe. W przeprowadzonych badaniach wykorzystano głównie eksperyment VT NMR oraz pomiary NOE. Ponadto zbadano zależność pomiędzy wielkością podstawnika, a postępowaniem procesu dimeryzacji z zastosowaniem techniki dyfraktometrii rentgenowskiej. Kluczowym elementem w ocenie stabilności tworzących się struktur była stała homo- i hetero asocjacji uzyskane głównie z miareczkowań NMR. Głównym wynikiem przeprowadzonych badań jest stwierdzenie, że to objętość zastosowanego podstawnika ma wpływ na procesy organizacji przestrzennej molekuł. Ugrupowania o niskich wartościach  $E_s$  ograniczają swobodę rotacyjną, co utrudnia zmianę konformacji cząsteczki gospodarza na komplementarną względem molekuly gościa. Ponadto bliska obecność ugrupowania NHCOR względem zasadowego centrum została wskazana jako czynnik wywołujący repulsję elektronową. Zarówno zawada jak i owa repulsja są względem siebie konkurencyjne i wpływają na rozkład form rotamerycznych. Ciężko jest mi komentować zrecenzowane już wyniki opublikowane w zacnym czasopiśmie chemicznym. Z czystej ciekawości chciałbym prosić Doktoranta o przedstawienie tego, w jaki sposób były wyznaczane stałe równowagowe. Domyślam się, że przesunięcia chemiczne były fitowane do odpowiednich równań, jakich? Rysunek 4 nie zawiera żadnych dopasowań. Fitowanie danych pozwala nie tylko wyznaczyć wartości stałych, ale i ich błędy. Tych błędów brak jest jednak w Tabeli 7. Korzystając z okazji chciałbym zapytać Doktoranta czy w badaniach organizacji przestrzennej molekuł typu gość-gospodarz da się zastosować metody kinetyczne? Domyślam się, że tak. Znajomość stałych kinetycznych procesu asocjacji i dysocjacji byłaby bardzo przydatna dla analizy omawianych efektów ale też stanowiłaby alternatywną metodę wyznaczania stałych równowagowych. Rysunek 3 choć pokazuje wyraźnie różnice w stałych asocjacji jest nieco niefortunny, gdyż oś x nie niesie za sobą prawie żadnej informacji. Gdyby wykres ten przedstawiał choćby objętość grupy lub inny parametr charakteryzujący związki 1b-4b prezentowałby zupełnie inną jakość. Obecny przekaz z powodzeniem mógłby być zaprezentowany w postaci wykresu słupkowego.

W drugiej pracy Autor przedstawia wyniki dotyczące składania się zsyntezowanej po raz pierwszy przez Niego heterocyklicznej pochodnej bismocznika, która jest zdolna do tworzenia dwóch międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Owa pochodna była miareczkowana komplementarnymi substancjami o ładunku obojętnym oraz ujemnym. Titranty anionowe stanowiły serię związków o różnych podstawnikach. Pozwoliło to Autorom na zbadanie zależności wartości stałych Hammetta a energii międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Badania przeprowadzono stosując pomiary  $^1\text{H}$  NMR stałej temperaturze oraz jej gradiencie, które wspomagane były dodatkowo modelowaniem

struktur przy użyciu DFT. Uzyskane wyniki dla titrantów obojętnych ukazały to, że nie są one zdolne do tworzenia heterokompleksów, głównie za sprawą konkurencyjnego tworzenia się wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. Moje pytanie jest takie: czy wzrost temperatury wraz ze zmianą rozpuszczalnika nie jest w tym wypadku choć trochę zmienić równowag i przesunąć je w stronę tworzenia się heterokompleksów? Wyniki dla związków anionowych wykazywały liniową zależność pomiędzy rodzajem zastosowanego podstawnika i energii oddziaływań. Jak rozumiem, energia oddziaływania była wyznaczana w sposób teoretyczny. Jakiej informacji mogłaby dostarczyć zależność pomiędzy parametrami podstawników soli względem entalpii swobodnej wyliczonej na podstawie empirycznych stałych asocjacji gość-gospodarz?

Ostatnia z opublikowanych przez Doktoranta prac dotyczy otrzymania przełącznika molekularnego składającego się z po części z ugrupowania mocznikowego, 2,4 podstawionej diazyny pełniącej rolę rdzenia oraz części pirydonowej. Zarówno wyniki NMR jak obliczenia ukazały skomplikowany obraz równowagi rotamerycznej w tymże związku. W zależności od zastosowanych titrantów zauważono interesujące zachowanie się przełącznika. Równowaga konformacyjna fragmentu NHCONHi-Pr wpływa tu pośrednio na równowagę laktamowo-lakimową we fragmencie pirydonu. Autor pisze w swojej pracy, że zaobserwowany tu tautomerizm, który jest kontrolowany konformacyjnie otwiera nowe możliwości. Chciałbym się zapytać co dokładnie ma na myśli Autor i jakie potencjalne aplikacje mogą być z tym związane?

Nie mam zasadniczych zastrzeżeń do recenzowanej pracy bazującej wszak na opublikowanych i recenzowanych już wynikach. Pytania będące raczej czystym zaciekawieniem przedstawiłem powyżej. Kontynuując owe zaciekawienie chciałbym aby Doktorant mógł skomentować jakie metody badawcze i techniki, których nie stosował w swoich badaniach, mogą być wykorzystane w badaniach tego typu związków i ich kompleksów? O pomiarach kinetycznych wspomniałem wyżej, ale wydaje mi się, że pewna modyfikacja związków (nie wpływająca na badane zależności) mogłaby pozwolić na zastosowanie innych technik takich jak na przykład metody optyczne. Całą pracę czyta się z wielką przyjemnością i widać, że Autor poświęcił wiele czasu na jej przygotowanie. Rozprawa napisana jest w całości poprawnym językiem i poza drobiazgami, nie mającymi sensu przytaczania, napisana jest bezbłędnie, co nie zdarza się często. Wszystkie przygotowane z dużą sumiennością ilustracje oraz tabele stanowią bardzo przydatny dla zrozumienia treści materiał.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pana mgr. Adama Kwiatkowskiego spełnia wszystkie wymogi ustawowe, stanowi oryginalne rozwiązanie naukowe, wykazuje wiedzę teoretyczną Autora jak i umiejętności prowadzenia pracy naukowej. W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika o dopuszczenie Pana mgr. Adama Kwiatkowskiego do dalszych etapów postępowania doktorskiego. Chciałbym, korzystając z okazji, wyrazić swój podziw dla niezłomnej postawy, którą wykazał się

Doktorant na niełatwych etapach swojej przygody z chemią i która to doprowadziła go do tego etapu przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Artur Krężel

