



Prof. dr hab. Ilona Turowska-Tyrk  
Wydział Chemiczny

Wrocław, 3.12.2016 r.

## **Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Oleksandry Savchenko pt. „Pochodne tiomocznika jako syntony supramolekularne”**

Rozprawa doktorska Pani mgr Oleksandry Savchenko, przygotowana pod kierunkiem Pani dr hab. Anny Kozioł, prof. UMCS, dotyczy w głównej mierze obszaru inżynierii krystalicznej. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę mają charakter badań podstawowych, jednak z pewnym horyzontem aplikacyjnym.

Rozprawa Pani mgr Oleksandry Savchenko liczy 169 stron, zawiera 98 rysunków, 45 tabel oraz 133 odnośniki literaturowe. Do całości dołączona jest płyta CD z plikami *cif*.

We *Wstępie* Doktorantka podkreśliła znaczenie pochodnych tiomocznika w aspekcie ich aktywności biologicznej. Zwróciła także uwagę na istotność relacji pomiędzy konformacją cząsteczek, oddziaływaniami międzycząsteczkowymi i właściwościami fizykochemicznymi związków oraz na potrzebę analizowania tego typu zagadnień ze względu na możliwość zastosowań podczas projektowania materiałów krystalicznych o zadanych właściwościach. W kolejnym rozdziale *Cele pracy* Pani mgr Oleksandra Savchenko podała, iż celem pracy doktorskiej było przede wszystkim (a) wyznaczenie i analiza struktur krystalicznych i molekularnych 43 nowych *N,N'*-dipodstawionych pochodnych tiomocznika, (b) określenie wpływu podstawników na konformację fragmentu tiomocznikowego oraz (c) sprawdzenie powtarzalności występowania motywów asocjacyjnych w kryształach badanych związków. Główną metodą badawczą była rentgenowska analiza strukturalna. Doktorantka przeprowadziła w znacznie mniejszym zakresie również analizę spektroskopową IR i luminescencyjną.

W *Części literaturowej*, liczącej 34 strony, Pani mgr Oleksandra Savchenko

m.in. opisała zastosowania pochodnych tiomocznika w medycynie, przedstawiła możliwe konformacje cząsteczek oraz motywy oddziaływań międzycząsteczkowych N-H...S, mianowicie pierścieniowe dimery  $R_2^2(8)$  w przypadku konformerów *trans-cis* i *cis-trans* oraz łańcuchy dla *cis-cis*. Dane na temat częstotliwości występowania wymienionych powyżej konformacji zaprezentowała pod koniec rozprawy w rozdziale *Wnioski*.

W swojej pracy Doktorantka analizowała kierunkowe oddziaływania międzycząsteczkowe. Z tego powodu w *Części literaturowej* sporo uwagi poświęciła wiązaniom wodorowym: ich geometrii, energii, klasyfikacji, opisowi przy użyciu teorii grafów oraz roli w układach biologicznych i w inżynierii krystalicznej. Omówiła również oddziaływania  $\pi \cdots \pi$  i C-H... $\pi$ . Przedstawiła pojęcie syntonu supramolekularnego. Sądzę, że w rozdziale tym można było wspomnieć również o oddziaływaniach grupy nitrowej z pierścieniem aromatycznym sąsiednich cząsteczek i z sąsiednią grupą nitrową, jako że były one analizowane w przypadku niektórych związków badanych w ramach pracy doktorskiej.

Na koniec *Części literaturowej* Doktorantka krótko scharakteryzowała stosowane przez siebie metody badawcze.

Rozdział 4, liczący 103 strony, zatytułowany jest *Część eksperymentalna*, ale zawiera również analizę i dyskusję uzyskanych wyników. Na początku tego rozdziału Pani mgr Oleksandra Savchenko przedstawiła badane związki, które podzieliła na 7 grup w zależności od rodzaju jednego z podstawników: A1 - A15 (3-indoloetyl), B1 - B3 (1,3-benzotiazol-2-yl), C1 - C6 (1-benzylopiperydyn-4-yl), D1 - D5 (4-metoksyfenyl), E1 - E6 (2-furanometyl), F1 - F4 (3-trifluorometylofenyl) i G1 - G4 (4-chloro-3-nitrofenyl). Sądzę, że w którymś miejscu rozprawy przydałyby się nazwy systematyczne związków.

W dalszej części tego obszernego rozdziału Pani mgr Oleksandra Savchenko przedstawiła wyniki swoich badań krystalograficznych i spektroskopowych. W sumie Doktorantka wyznaczyła strukturę krystaliczną 43 związków. Uważam, że jest to imponujący wynik. W tabelach 3 - 9 zaprezentowane zostały stosowne dane krystalograficzne i eksperymentalne. Przeglądając je i porównując z danymi w plikach *cif* można zauważyć, że dla prawie wszystkich struktur, oprócz A13, B2, F3 i F4, podano przez pomyłkę wartości  $R_{int}$  identyczne z wartościami wskaźnika rozbieżności  $R_1$ . Ponadto przy związku A2 wymieniono zaskakującą liczbę zmierzonych refleksów, a dla E3 niewłaściwy stosunek  $Z/Z'$ .

W podrozdziale 4.5 Pani Oleksandra Savchenko w szczególności i usystematyzowany sposób omówiła konformację cząsteczek. W grupie A fragment tiomocznikowy przyjmuje

konformację *cis-trans* albo *cis-cis*. Występowanie konformacji *trans-cis* dla serii B Doktorantka wytłumaczyła obecnością wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N–H···N, zaś konformacji *cis-cis* dla serii C objętościowym podstawnikiem. Podczas omawiania dominującej konformacji *trans-cis* w grupie D i porównania z danymi zawartymi w bazie *Cambridge Structural Database (CSD)* Doktorantka zauważyła, że konformacja ta występuje wtedy, gdy w pierścieniu oznaczonym jako R<sub>2</sub> obecne są podstawniki w pozycji *orto* lub *meta*, aczkolwiek nie skomentowała szerzej tego spostrzeżenia. Zwróciła także uwagę na fakt, że zarówno w grupie E, jak i w analogicznych związkach z *CSD*, podstawnik oznaczony jako R<sub>1</sub> występuje w ułożeniu *cis*.

Spośród oddziaływań międzycząsteczkowych Pani mgr Oleksandra Savchenko najpierw analizowała obecne we wszystkich badanych kryształach wiązania wodorowe N–H···S tworzone przez grupy tiomocznikowe. W przypadku konformacji *cis-trans* i *trans-cis* zaobserwowała syntony R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8), a dla konformacji *cis-cis* syntony C(4). Podkreśliła różnorodność oddziaływań dla związków grupy A, związaną z labilnością podstawnika R<sub>1</sub>, dla których zauważyła również motywy R<sub>2</sub><sup>2</sup>(18), C(9) i D(2). Ciekawymi przykładami okazały się kryształy D4 oraz E1 i E4 o dwojakiego rodzaju syntonach: R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) i C(4).

Następnie Doktorantka omówiła motywy tworzone przez międzycząsteczkowe wiązania wodorowe C–H···X (X = N, O, S, F, Cl, Br), N–H···X (X = N, O, F, Cl, Br), oddziaływania C–H···π, N–H···π i π···π, uwzględniła oddziaływania elektrostatyczne F···X (X = O, S, F, Cl), S···X (X = O, S, Cl, Br), Cl···X (X = O, Cl) i N···O. Opisała oddziaływania występujące w kryształach każdego związku, ale starała się znaleźć cechy wspólne w ramach każdej grupy.

Całość tej niełatwej analizy została zobrazowana odpowiednimi rysunkami oraz tabelami, bardzo pomocnymi podczas czytania. Rozprawa została zaopatrzona w użyteczne *Uzupełnienie* przygotowane na podstawie przeszukania bazy *CSD*. Doktorantka wielokrotnie odwoływała się do tego dodatku.

Część struktur badanych przez Panią mgr Oleksandrę Savchenko charakteryzowała się nieuporządkowaniem i proces ich wyznaczenia wymagał większego nakładu pracy niż w typowych sytuacjach. Utworzenie modelu dobrze opisującego nieuporządkowanie jest często trudne i wymaga pewnego doświadczenia. Uważam, że Doktorantka dobrze poradziła sobie z tym zagadnieniem, mam jednak kilka propozycji związanych z udoskonaleniem owych struktur. W przypadku cząsteczki A9B nieuporządkowanie podstawnika 3-chloro-4-

fluorofenyłowego opisano za pomocą trzech orientacji. Przydałoby się nałożenie więzów (*restraints*) na długości wiązań, kąty walencyjne i atomowe parametry przemieszczenia, zwłaszcza dla pierścienia c i d. Dla grupy  $-CF_3$  nieuporządkowanej na 3 orientacje w strukturach F1, F2 i F3 oraz grupy  $-NO_2$  nieuporządkowanej na 2 orientacje w strukturze G1 proponowałabym zastosować analogiczne więzy dla długości wiązań, a ponadto dla E5 więzy (*constraints*) w przypadku grupy metylowej.

Do struktury A7 wkraść się pewien błąd, mianowicie Doktorantka maksimum gęstości elektronowej odpowiadające atomowi chloru przypisała atomowi siarki i *vice versa*. Dla struktury A15 parametr Flacka przyjmuje dużą wartość mogącą świadczyć o zbliżeniu badanego kryształu. Przydałoby się informacja na ten temat w rozprawie, jak również na temat usytuowania  $\Delta\rho_{\max}$  i  $\Delta\rho_{\min}$  na różnicowej mapie Fouriera dla A10.

Dla związku A13 Doktorantka przeprowadziła obliczenia teoretyczne, w wyniku których stwierdziła istnienie ośmiu stabilnych struktur, w tym o konformacji takiej jak dla cząsteczki A13B w kryształach. Dla związków grupy A dodatkowo wykonała badania spektroskopowe, na podstawie których zasugerowała możliwość zastosowania owych układów jako sensory fluorescencyjne.

W rozdziale *Wnioski*, liczącym 2 strony, za bardzo cenne uważam nawiązanie do pochodnych mocznika. Doktorantka podała, że w przypadku ugrupowań mocznikowych, w przeciwieństwie do tiomocznikowych, wyraźnie dominuje konformacja *cis-cis*. Napisała również krótko, że geometria syntonu tworzonego przez wiązania wodorowe  $N-H\cdots S$  w pochodnych tiomocznika charakteryzuje się większą zmiennością niż w przypadku syntonu w pochodnych mocznika. Są to jedyne informacje na ten temat w rozprawie. Sądzę, że powyższe zagadnienia są ciekawe i warte pewnego rozwinięcia.

W rozprawie doktorskiej można napotkać pewne błędy językowe i edytorskie. W moim przekonaniu jednak nie są one bardzo liczne.

### **Podsumowanie i wniosek końcowy**

Pani Oleksandra Savchenko przedstawiła oryginalne rozwiązanie istotnych problemów naukowych. Wyznaczyła strukturę krystaliczną i molekularną 43 nowych pochodnych tiomocznika, dokonała analizy wyznaczonych struktur pod kątem konformacji fragmentu tiomocznikowego, oddziaływań międzycząsteczkowych i występujących syntonów supramolekularnych. Doktorantka wykazała się wiedzą z zakresu chemii strukturalnej, inżynierii krystalicznej i krystalografii, znajomością aparatury i programów krystalograficznych, a także umiejętnością prowadzenia badań naukowych.

Rozprawa doktorska Pani mgr Oleksandry Savchenko spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami), w związku z czym wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej o dopuszczenie Pani mgr Oleksandry Savchenko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Ilona Turowska-Tyrk