



Poznań, 12.09. 2021

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Joanny Wojnarskiej

z tytułowanej

Engineering Multicomponent Optical Materials Containing Sulfonamides Using Quantum Crystallography Approach

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Joanny Wojnarskiej, której promotorem jest prof. dr hab. Katarzyna Stadnicka a promotorem pomocniczym dr hab. Marlena Gryl z Zakładu Krystalochemii i Krystalofizyki Uniwersytetu Jagiellońskiego, dotyczy poszukiwania i charakterystyki optycznych materiałów krystalicznych opartych na sulfonamidach w celu ich potencjonalnego wykorzystania w optyce liniowej i nieliniowej. Nieustający rozwój technologiczny wymaga od nauki nowatorskich rozwiązań oraz dostarczania coraz to doskonalszych materiałów, wśród których istotną grupę stanowią materiały optyczne. Projektowanie materiałów krystalicznych wykazujących pożądane efekty fizyczne jest zadaniem złożonym, gdyż w procesie tym należy wziąć pod uwagę zarówno właściwości indywidualnych chemicznych tworzących materiał, a więc cząsteczek lub jonów, jak i sposób ich aranżacji w kryształach. Dodatkowo materiały te muszą spełniać również szereg wymogów związanych z ich użytkowaniem.

Rozprawę od początku do końca przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Wybór sulfonamidów jako komponentów kryształów wieloskładnikowych został dobrze uzasadniony - związki tego typu są składnikiem kilku leków, a więc są one łatwo dostępne w większych ilościach. Ponadto zostały zazwyczaj szeroko przebadane, również strukturalnie, dzięki czemu dostępne są liczne dane niezbędne do projektowania opartych na nich kryształów. Cząsteczki takich leków jak sulfanilamid, sulfametoksazol czy sulfatiazol zawierające grupy elektronodonorowe i elektronoakceptorowe połączone przez układ sprzężony, mają również oczekiwane właściwości elektronowe, a mianowicie takie, które gwarantują dużą wartość momentu dipolowego oraz polaryzowalności.

Rozprawa doktorska mgr Joanny Wojnarskiej przedstawiona została jako cykl czterech prac. Trzy prace opublikowane zostały w latach 2018-2020 w specjalistycznych

czasopismach chemicznych Cryst. Growth & Des., CrystEngComm oraz Acta Cryst. C natomiast czwarta praca została wysłana do Acta Cryst. B. i w chwili sporządzania recenzji nie została jeszcze opublikowana. Dodam, że praca w CrystEngComm wyróżniona została na okładce czasopisma. Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich czterech pracach a z załączonych do rozprawy oświadczeń wynika, że miała ogromny udział w ich powstaniu. Publikacjom zamieszczonym w rozprawie towarzyszy 73-stronicowy komentarz napisany w języku angielskim zawierający spis treści, streszczenia w języku angielskim i polskim, wprowadzenie do tematyki badawczej, cel badań i zadania postawione przed Doktorantką, część metodyczną, omówienie wyników i dyskusję, aneks dotyczący niepublikowanych danych strukturalnych dla soli sulfametoksazolu i 2-aminopirydyny oraz spis literatury liczący 113 pozycji. W mojej opinii komentarz do rozprawy przygotowany został bardzo starannie zarówno pod kątem doboru treści jak i pod względem edytorskim. Doktorantka potrafiła przygotować zwięzłe opracowanie, w którym powiązała ze sobą wątki czterech publikacji i przedstawiła spójny obraz prowadzonych badań. Mam jednak wątpliwość dotyczącą sprawy formalnej, gdyż zgodnie z ustawą rozprawę doktorską może stanowić zbiór opublikowanych artykułów naukowych, natomiast jedna z publikacji włączonych do pracy doktorskiej, choć bardzo ciekawa i metodycznie nie budząca moich zastrzeżeń, ma status 'wysłana do czasopisma' a więc nie jest jeszcze przyjęta do druku. Mam nadzieję, że status tej pracy ulegnie zmianie do czasu obrony.

Doktorantka rozpoczęła swoje badania od prostego związku, sulfanilamidu. Jak pokazało przeszukanie bazy CSD, sole tego związku z silnymi kwasami nieorganicznymi tworzyły często kryształy polarne, a więc miały symetrię niezbędną do wykazywania nieliniowych efektów optycznych. Pierwszym krokiem było poszukanie nowych kwasowych koformatorów, które utworzyłyby z sulfanilamidem wieloskładnikowe kryształy należące do polarnych grup przestrzennych. Doktorantka wykorzystwała do tego celu 'Full interaction map', zaawansowane narzędzie dostępne w programie Mercury. W oparciu o przeprowadzoną analizę jako koformery wybrała kwas sulfaminowy oraz kwas szczawiowy. Proces współkryształizacji sulfanilamidu z tymi kwasami zakończył się sukcesem, gdyż nie tylko doprowadził do otrzymania dwóch nowych krystalicznych soli, ale otrzymane kryształy miały również oczekiwaną symetrię. Nie obyło się jednak bez niespodzianek, gdyż w przypadku kwasu szczawiowego drugim komponentem kryształu okazał się nie sam kwas ale monoamid kwasu szczawiowego powstały w reakcji tego kwasu z grupą aminową sulfanilamidu. Dla obydwu nowo otrzymanych soli Doktorantka przeprowadziła rentgenowską analizę strukturalną a jej wyniki wykorzystwała do obliczenia teoretycznych rozkładów gęstości elektronowej. Analiza deskryptorów topologicznych gęstości elektronowej dostarczyła

interesujących informacji o charakterze wiązań S-X (X=C,N,O) wskazując na silnie spolaryzowane, prawie jonowe, wiązanie S-O w grupie sulfonowej. Doktorantka przeanalizowała również dogłębnie oddziaływania międzycząsteczkowe, wśród których wiązania wodorowe typu N-H...O o charakterze pośrednim między otwarto- a zamkniętopowłokowym wskazała jako dominujące w procesie samoasocjacji i upakowania komponentów w obu kryształach. Co jest jednak najistotniejsze, otrzymane przez nią sole wykazały ciekawe właściwości optyczne, co potwierdziło słuszność wyboru sulfonamidów do projektowania nowych materiałów. Wykonane pomiary eksperymentalne oraz obliczenia współczynników załamania światła dla tych materiałów pokazały, że ich liniowa dwójłomność jest w przypadku jednej soli podobna do kalcytu a w drugiej soli dwukrotnie ją przewyższa. Ponieważ obydwie kryształy są polarne, przeprowadzono również teoretyczne obliczenia przewidywanych dla nich nieliniowych właściwości optycznych. Wykazały one, że w obydwu kryształach wartość wydajności generowania drugiej harmonicznej jest porównywalna z wydajnością KDP. Omówione powyżej ciekawe wyniki uzyskane dla polarnych kryształów soli sulfanilamidu opisane zostały w pracy zamieszczonej w CrystEngComm i jak wspomniałam wcześniej praca ta została wyróżniona na okładce czasopisma.

Struktury polarnych soli sulfanilamidu potwierdziły, że pierwszorzędowe grupy sulfamidowe są wzajemnie silnie komplementarne i nie wykazują tendencji do łączenia się z koformerem. Dlatego też przy projektowaniu kolejnych materiałów Doktorantka zdecydowała się wybrać inny znany lek, którego cząsteczka zawiera (formalnie) drugorzędową grupę sulfamidową, a mianowicie sulfatiazol. Jako koformery do krystalizacji wybrała komplementarne z sulfatiazolem 2-aminopirydyny. Współkrystalizacja z 2-aminopirydynami mającymi w pozycji *para* względem grupy aminowej podstawniki H, CH₃, Cl lub Br zakończyła się sukcesem. W przeciwieństwie do materiałów otrzymanych na bazie sulfanilamidu, cztery nowo otrzymane przez Doktorantkę połączenia sulfatiazolu były kokryształami, gdyż zawierały neutralne cząsteczki, a ponadto tworzyły centrosymetryczne kryształy, co wykluczało na przykład generowanie drugiej harmonicznej. Jednakże seria czterech kokryształów sulfatiazolu okazała się ciekawa z innego względu. Mianowicie kryształy te okazały się w znacznym stopniu izostrukтурalne, co zostało potwierdzone przez Doktorantkę z pomocą programów XPac, CrystalCMP oraz narzędzi dostępnych w programie Mercury. Seria ta dała jej możliwość zbadania wpływu systematycznych zmian w strukturze cząsteczki jednego z komponentów kokryształu na liniowe właściwości optyczne materiału. W oparciu o wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej Doktorantka przeprowadziła obliczenia teoretycznych rozkładów gęstości elektronowej. Analiza

topologiczna tych rozkładów, wsparta również analizą powierzchni Hirshfelda oraz tzw. diagramów odcisków palca, dostarczyła jej szczegółowych informacji o oddziaływaniach międzycząsteczkowych wpływających na rozpoznanie cząsteczkowe oraz upakowanie w tych kryształach. Wyznaczone eksperymentalnie jak i wyliczone teoretycznie wartości współczynników załamania światła dla czterech kokryształów okazały się zbliżone sugerując, że różnice w polaryzowalności 2-aminopirydyn, wynikające z różnych właściwości elektronowych podstawników w pozycji *para*, nie wpływają istotnie na wartości tych współczynników. Wynik ten po raz kolejny pokazał, że przy projektowaniu nowych materiałów molekularnych o określonych właściwościach ważny jest nie tylko odpowiedni dobór składników molekularnych ale konieczne jest również uzyskanie pewnego stopnia kontroli nad ich ułożeniem w kryształach, co jest zadaniem znacznie trudniejszym. Badania przeprowadzone na tej serii kokryształów opublikowane zostały w czasopiśmie *Crystal Growth & Design*.

Trzecia publikacja wchodząca w skład rozprawy mgr Wojnarskiej ukazała się w czasopiśmie *Acta Cryst. C*. Dotyczy ona struktury i oddziaływań międzycząsteczkowych w polarnych kryształach solwatu benzenowego trzeciorzędowego sulfonamidu, N-tosylo-L-proliny. W pracy tej Doktorantka analizuje charakter i siłę oddziaływań międzycząsteczkowych w strukturze kryształu z pomocą indeksu NCI. Najciekawszym motywem strukturalnym w tych kryształach jest dimer kwasu karboksylowego, w którym grupy karboksylowe połączone parą wiązań wodorowych O-H...O powiązane są operacją symetrii osi dwukrotnej leżącej w płaszczyźnie dimeru, co z konieczności prowadzi do nieuporządkowania atomów wodoru grup karboksylowych. Doktorantka przeprowadziła obszerną analizę statystyczną struktur zdeponowanych w bazie CSD pod kątem symetrii motywu dimeru kwasu karboksylowego. Pokazała, że obserwowany w tej strukturze motyw z osią dwukrotną leżącą w jego płaszczyźnie jest niezwykle rzadki i występował do tej pory tylko w sześciu strukturach kryształów.

Ostatnia praca z cyklu, której manuskrypt został wysłany do *Acta Cryst. B*, dotyczy dwóch materiałów polarnych otrzymanych na bazie hydrochlorotiazydu, związku którego cząsteczka posiada w swojej strukturze zarówno pierwszo- jak i drugorzędową grupę sulfamidową. Kryształem pierwszym jest znana odmiana polimorficzna tego związku o symetrii $P2_1$. Struktura tego polimorfu była już wcześniej kilkakrotnie określona, jednakże nigdy nie była analizowana w kontekście właściwości optycznych. Kryształ drugi, należący do grupy przestrzennej $Pna2_1$, zawiera trzy składniki: hydrochlorotiazyd, 2-aminopirydynę oraz wodę. Dla obydwu kryształów Doktorantka wyznaczyła rozkłady gęstości elektronowej. W przypadku polimorfu zrobiła to zarówno eksperymentalnie jak i teoretycznie, natomiast dla

kryształu wieloskładnikowego jedynie teoretycznie ze względu na nieporządek 2-aminopirydyny w strukturze. Topologiczna analiza rozkładów gęstości elektronowej pozwoliła jej na uzyskanie pełniejszego wglądu w oddziaływania międzycząsteczkowe w tych kryształach. Pokazała, że w przypadku polimorfu hydrochlorotiazydu ułożenie cząsteczek w kryształach jest głównie determinowane poprzez oddziaływania typu N-H...O między pierwszo- i drugorzędową grupą sulfamidową. Natomiast w trójskładnikowych kryształach ważną rolę pełni cząsteczka wody, która tworzy most między cząsteczką hydrochlorotiazydu a 2-aminopirydyną. Struktura tych kryształów potwierdziła wcześniejsze obserwacje Doktorantki, że pierwszorzędowe grupy sulfamidowe, w odróżnieniu od grup drugorzędowych, wykazują wyraźną tendencję do łączenia się same ze sobą. Co ciekawe, obliczenia teoretyczne wskazują, że badane przez mgr Wojnarską kryształy polarne cechują się interesującymi właściwościami optycznymi. Ich liniowa dwójłomność przewyższa około dwukrotnie dwójłomność kalcytu a wydajność generowania drugiej harmonicznej przewyższa kilkakrotnie wydajność KDP.

Jak pokazałam powyżej, w ramach swojej pracy doktorskiej pani mgr Joanna Wojnarska przetestowała cztery sulfonamidy o różnej rzędowości jako bloki budulcowe nowych materiałów optycznych. W oparciu o nie otrzymała osiem nowych wieloskładnikowych kryształów, z których połowa należała do polarnych grup przestrzennych. Te nowo otrzymane materiały molekularne miały zróżnicowany charakter chemiczny, gdyż były wśród nich zarówno sole, kokryształy, solwaty oraz solwatowane kokryształy. Dla wszystkich wieloskładnikowych kryształów Doktorantka przeprowadziła bardzo starannie rentgenowską analizę strukturalną uzyskując dane o wysokiej precyzji. Po dokładnym przeanalizowaniu struktury kryształu, dla uzyskania pełniejszej informacji o charakterze i energii oddziaływań międzycząsteczkowych poszerzyła badania dyfrakcyjne kryształów o topologiczną analizę teoretycznych rozkładów gęstości elektronowej, wyznaczenie indeksu NCI oraz analizę powierzchni Hirshfelda. W jednym przypadku, polimorfu hydrochlorotiazydu, Doktorantka wyznaczyła rozkład gęstości elektronowej zarówno eksperymentalnie jak i teoretycznie. Ponieważ nadrzędnym celem badań było poszukiwanie nowych materiałów optycznych, dla kryształów badanych przez Doktorantkę wykonano obliczenia teoretyczne oraz, w kilku przypadkach, pomiary eksperymentalne współczynników załamania światła. Okazało się, że są wśród nich takie, których liniowa dwójłomność przewyższa nawet dwukrotnie sam kalcyt. Natomiast przewidywania teoretyczne nieliniowych właściwości optycznych przeprowadzone dla czterech kryształów polarnych pokazały, że wydajność generowania drugiej harmonicznej może być w tych

materiałach kilkukrotnie wyższa niż dla KDP, powszechnie stosowanego w urządzeniach optycznych.

Do najważniejszych osiągnięć recenzowanej rozprawy doktorskiej zaliczam:

- pokazanie, że w oparciu o sulfonamidy można zaprojektować nowe materiały o ciekawych właściwościach optycznych,
- powiązanie właściwości optycznych kryształów ze sposobem upakowania tworzących je komponentów,
- określenie preferencji grup sulfonamidowych w procesie asocjacji cząsteczkowej,
- zbadanie dla serii kryształów izostrukuralnych wpływu systematycznych zmian w strukturze cząsteczkowej jednego z komponentów kryształu na jego właściwości optyczne,
- szerokie wykorzystanie metod krystalografii kwantowej do skrupulatnej analizy oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach,
- umiejętne i skuteczne zastosowanie szerokiej gamy narzędzi w badaniach strukturalnych, w tym zaawansowanych narzędzi bazy CSD.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska mgr Joanny Wojnarskiej bez wątpienia ma elementy nowości naukowej. Przy jej realizacji Autorka rozprawy wykazała się dużą wiedzą z zakresu krystalografii, chemii i fizyki oraz znajomością literatury naukowej. Doktorantka posiada bogaty warsztat badawczy, który obejmuje zarówno zaawansowane metody eksperymentalne krystalografii jak i metody obliczeniowe. Zapewniło to wysoki poziom prowadzonych badań i w efekcie umożliwiło opublikowanie wyników w dobrych specjalistycznych czasopismach. Na tej podstawie stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim w dyscyplinie nauki chemiczne określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz. 1789) 10 oraz art.179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1669) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Joanny Wojnarskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. Maria Gdaniec