



UNIwersytet
Opolski

INSTYTUT CHEMII
ul. Oleska 48, 45-052 Opole
Tel. 77 452 71 00
Faks 77 452 71 01
chemia@uni.opole.pl
www.chemia.uni.opole.pl

dr hab. Bartosz Zarychta, prof. UO

Opole, 01.07.2020 r.

Uniwersytet Opolski, Instytut Chemii,

Katedra Chemii Nieorganicznej i Strukturalnej

e-mail: Bartosz.Zarychta@uni.opole.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Agaty Ostrowskiej

***“Oddziaływania międzycząsteczkowe w kryształach molekularnych
z perspektywy wysokorozdzielczej dyfrakcji promieni
rentgenowskich”***

wykonanej pod kierunkiem:

prof. dr hab. Macieja Kubickiego

Oddziaływania niekowalencyjne stanowią odrębną niż wiązania chemiczne, ale równie ważną, grupę interakcji pomiędzy atomami, jonami i cząsteczkami. Do oddziaływań tych zalicza się między innymi wiązania wodorowe, oddziaływania pomiędzy dipolami, van der Waalsa oraz dyspersyjne. Szczególnie istotną rolę oddziaływania te odgrywają w kryształach molekularnych, gdzie są głównym czynnikiem decydującym o ich budowie wewnętrznej. Ponadto należy dodać, iż oddziaływania te stanowią główną siłę napędową wielu procesów biologicznych, chemicznych i fizycznych, dlatego też są one obiektem zainteresowania badaczy z wielu obszarów i dziedzin nauki. Dla sprawnego poznania tych oddziaływań, może być użyteczna tzw. krystalografia wysokorozdzielcza. Metoda ta pozwala wyznaczyć funkcję gęstości elektronowej cząsteczek przy pomocy tzw. modelu multipolowego, a dzięki wprowadzonej przez Richarda Badera teorii *Atomów w Cząsteczkach* (AIM, Atoms in Molecules) wykonać jej analizę topologiczną. Metoda ta mimo, iż jest intensywnie

rozwijana technologicznie, aparaturowo i informatycznie nadal przysparza wiele problemów, szczególnie w świetle wyboru materiału do badań; jego jakości; oceny danych eksperymentalnych czy końcowego udokładnienia modelu gęstości elektronowej. Badania eksperymentalne rozkładu gęstości elektronowej niewątpliwie należą do jednych z najbardziej zaawansowanych trendów krystalografii. Recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska wpisuje się w nurt tychże badań, ponieważ podejmuje próbę znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy jest to metoda użyteczna w procesie analizy oddziaływań niekowalencyjnych, a jeśli tak, to czy może dostarczać jakościowo nowych wyników.

Autorka w swojej pracy wyznaczyła sobie główne cele którymi były: (i) analiza oddziaływań międzycząsteczkowych na poziomie rozkładu gęstości elektronowej przy użyciu wysokorozdzielczej rentgenowskiej analizy strukturalnej oraz (ii) zbadanie użyteczności krystalografii wysokorozdzielczej w analizie oddziaływań międzycząsteczkowych. Realizacja tak postawionych celów wymagała zebrania danych wysokokątowych dla związków krystalicznych bogatych w sieć oddziaływań niekowalencyjnych, przygotowania poprawnego fizycznie modelu multipolowego tych związków oraz ich późniejszą analizę z wykorzystaniem teorii AIM.

Głównym przedmiotem rozprawy doktorskiej jest spójny tematycznie cykl czterech artykułów, których współautorem jest mgr Agata Ostrowska, co jest zgodne z Ustawą z dnia 18 marca 2011 r opublikowaną w Dzienniku Ustaw nr 84, art. 13, ust. 2. Publikacje te ukazały się w latach 2018 – 2019 w czasopismach międzynarodowych o sumarycznym czynniku wpływu (IF) 11,22 i sumarycznej liczbie punktów MNiSW równej 340. Na uwagę zasługują również artykuły naukowe, które nie są częścią cyklu. Zaledwie trzy prace z pośród ośmiu posiadają IF poniżej 2,0, pozostałe pięć zostało opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych takich jak *Chemical Communications*, *Inorganic Chemistry* czy *Crystal Engineering Communications*. Z dołączonych do dokumentacji oświadczeń współautorów cyklu publikacji jasno wynika wiodący lub istotny udział Kandydatki w części publikowanych badań, a szczególnie w zaplanowaniu koncepcji prac, otrzymywaniu monokryształów, zebraniu i udokładnieniu danych wysokorozdzielczych, opisie gęstości elektronowej oraz analizie i opracowaniu wyników.

Przewodnik do artykułów stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej liczy 34 strony i składa się z siedmiu rozdziałów obejmujących kolejno: wykaz publikacji

będących podstawą rozprawy doktorskiej, dorobek naukowy Doktorantki, wprowadzenie i cele pracy, metodologię, omówienie cyklu publikacji oraz podsumowanie i literaturę cytowaną zawierającą 40 pozycji. Przewodnik jest czytelny i układa się w logiczną całość. Należy również podkreślić wysokie umiejętności edytorskie Autorki recenzowanej pracy doktorskiej, w której doszukałem się jedynie kilku drobnych usterek językowych czy edytorskich, (np.) tj. na stronie 8 „deformowalnej sferycznej gęstości”, str. 10 „w teorii baderowskiej”; str. 14 brak odstępu po znaku przecinka; str. 20 „konieczne jest spojrzenia” i dalej „częściowy transferu ładunków”. Ponadto określenie „zamknięto-powłokowy” jest pisane w sposób raczej swobodny z łącznikiem lub bez. Te niewielkie potknięcia nie zakłócają lektury i nie mają wpływu na merytoryczną stronę dokumentu.

W części wprowadzającej Autorka krótko nakreśliła rys historyczny badań z użyciem promieniowania rentgenowskiego i zwięźle scharakteryzowała wykorzystywaną metodę badawczą. W części metodologicznej Kandydatka w sposób zwarty i precyzyjny opisała stosowaną przez siebie metodę oraz na podstawie literatury przedmiotu dokonała klasyfikacji oddziaływań niekowalencyjnych. Warto zauważyć, iż trudne zagadnienia związane z metodologią prowadzonych badań przedstawione zostały w sposób przystępny i merytoryczny, co wskazuje na wysoki stopień ich zrozumienia. W przewodniku, mimo co najmniej dwukrotnego zawarcia w tekście informacji o ważnych badaniach prof. Espinosa'y nad energią wiązań wodorowych, w literaturze cytowanej została ujęta tylko jedna publikacja naukowa, w której jest on współautorem.

W głównej części przewodnika Autorka przedstawia, jak sama zauważyła, „jedynie zwięźłą charakterystykę uzyskanych rezultatów”. Brakuje np. informacji na temat procesu udokładnienia, który to po pierwsze jest niezwykle kłopotliwy i czasochłonny, a po drugie stanowi ważny element walidacji uzyskanych wyników. W publikacjach nie doszukałem się także informacji dotyczących sposobu analizy „surowych” danych eksperymentalnych. Ciekawy jestem czy oprogramowanie skutecznie integrowało refleksy wysokokątowe, ulegające rozszczepieniu na pochodne $K\alpha_1$ i $K\alpha_2$, oraz czy w zbiorach pomiarowych znalazły się refleksy $\alpha/2$, charakterystyczne dla rozpraszania promieniowania $MoK\alpha$, a jeśli tak, czy efekt ten został uwzględniony przy sortowaniu i scalaniu danych?

W ramach przedstawionego cyklu prac (P1-P4), Autorka przebadła osiem związków tj.: cytyzynę, N-metylocytyzynę, kompleks trygoneliny z kwasem p-hydroksybenzenowym, kompleks N-karboksymetylo-N-metylopiperydyiny z kwasem p-hydroksybenzenowym, N-(tetrachlorobutylo)ftalimid, 6-amino-2-tiouracyl, imidazolidyno-2-tion oraz tiazolidyno-2-tion. Pierwsze cztery struktury były podstawą do analizy wiązań wodorowych różnej mocy oraz słabszych oddziaływań takich jak C-H... π , π ... π . Analiza chlorowej pochodnej ftalimidu pozwoliła Kandydatce na analizę wiązań halogenowych typu C-Cl...O, C-H...Cl, Cl...Cl, natomiast badania tioamidów dostarczyły informacji o oddziaływaniach typu S...S.

W pracy P1 Autorzy wykazali szereg różnic między aktywną biologicznie cytyzyną a jej metylową pochodną. Zaobserwowano zdecydowanie słabsze kontakty występujące w N-metylocytyzynie oraz zupełnie inny rozkład potencjału ze względu na obecność podstawionego pierścienia piperydynowego grupą metylową. Badania te zasługują na szczególną uwagę, zwłaszcza że dotyczą związku aktywnego biologicznie. Podobnie w przypadku artykułu P2, gdzie Autorzy przeprowadzili analizę innych związków biologicznie czynnych – betain. W obu publikacjach Autorzy sprawdzili zależność parametrów topologicznych (ρ_{BCP} , λ_3 , $\nabla^2\rho$) w punktach krytycznych wiązań niekowalencyjnych od odległości między zaangażowanymi w interakcję atomami. Wyniki wskazują na wysoką i bardzo wysoką korelację tych parametrów zawierającą się pomiędzy 78% a 98%. Autorka skromnie przyznaje, że korelacja rzędu 78% jest korelacją umiarkowaną. Pozwolę sobie nie zgodzić się. Zgodnie z klasyfikacją siły korelacji według Guilford'a, korelacje rzędu 70-90% określa się jako wysoką, natomiast korelacja przeciętna (tu nazwana umiarkowaną) to korelacja rzędu 40-50%. Niemniej jednak, należy przyznać rację, iż zwykle korelacja, czy może bardziej ściśle, współczynnik determinacji R^2 w przypadku wspomnianych zależności jest wyższy niż 0,8 (80%). W związku z tym chciałbym zobaczyć wykresy rozkładu normalnego czynników struktury oraz czynnika skali w funkcji rozdzielczości. Dzięki tym wykresom można ocenić, czy te niewielkie dysproporcje mogły być spowodowane np. udokładnieniem czynnika skali lub/i wag jednostkowych czy też różnicami w wyliczonych i obserwowanych wartościach czynników struktury.

W pracy P3 mgr Agata Ostrowska wraz ze współautorami podjęła próbę analizy popularnego w ostatnich latach wiązania halogenowego. W pracy tej autorzy poświęcili sporo uwagi stosunkowo nowym i słabo opisanym kontaktom typu halogen... π . Jak

zauważa Autorka, do tej pory opublikowano tylko jedną pracę dotyczącą takich oddziaływań, opartą na eksperymentalnej analizie rozkładu gęstości elektronowej. Analiza topologiczna pozwoliła w tym przypadku na odróżnienie wiążących ($\text{Cl}\cdots\text{O}$) od niewiązących ($\text{Cl}\cdots\text{Cl}$) oddziaływań występujących w strukturze i z powodzeniem ustalić przybliżoną hierarchię oddziaływań uwzględniając wiązania typu halogen $\cdots\pi$.

Ostatnia z przedstawionych prac, P4 jest wyjątkowo interesująca. Autorzy w pracy przedstawiają dokładną analizę tzw. wiązań chalkogenowych, a w szczególności wiązań typu $\text{S}\cdots\text{S}$. W wyniku przeprowadzonych badań autorzy stwierdzili, iż wiązania $\text{S}\cdots\text{S}$ w tioamidach nie wpływają na upakowanie cząsteczek w strukturze tych związków, a ich obecność uwarunkowana jest występowaniem dodatkowej cząsteczki (nazwanej zszywką), która oddziałując z atomami siarki lub inną częścią molekuly determinuje wzajemne ułożenie atomów siarki względem siebie. W związku z tym omawiane oddziaływania nie wykazują cech oddziaływań wiążących. Autorka w publikacji wykazała się szczególnie ważnymi w dzisiejszych czasach cechami krytycznego podejścia do otrzymanych wyników i wysuwania śmiałych wniosków popartych silnym uzasadnieniem. Warto zaznaczyć, iż podjęcie problematyki słabych oddziaływań typu halogenowego i chalkogenowego świadczy, iż Kandydatka dobrze odczytuje trendy światowej nauki i angażuje się w badania, które obecnie przeżywają intensywny rozwój.

Podsumowując, Autorka w swojej pracy doktorskiej zgromadziła wiele oryginalnych wyników badań, które pozwoliły na sformułowanie wartościowych wniosków umożliwiających elektronowy opis oddziaływań międzycząsteczkowych w strukturach organicznych związków biologicznie czynnych. Ponadto prace w cyklu pokazują biegłość w stosowaniu metody udokładniania multipolowego i badania wielkości pochodnych dla danych wysokorozdzielczych. Widać, że Pani mgr Ostrowska zna swoje rzemiosło i potrafi wykorzystać posiadaną wiedzę do formułowania interesujących pytań, wyboru odpowiednich metod badawczych a także wysuwania trafnych wniosków. Wnioski te wnoszą istotny wkład w rozwój wysokorozdzielczej krytalografii jak i strukturalnej chemii organicznej. Wobec powyższego stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Agaty Ostrowskiej spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017r. poz. 1789) jak również stosowne zapisy ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej

Dyscypliny Chemia Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, o dopuszczenie Pani mgr Agaty Ostrowskiej do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Biorąc pod uwagę fakt, iż jest to praca będąca dorobkiem głębokich analiz i systematycznych badań oraz prezentuje bardzo wysoki poziom naukowy, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Agaty Ostrowskiej.

Beata Łonczyńska