



**WYDZIAŁ
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

Łódź, dnia 23 lipca 2020 r.

dr hab. Magdalena Małecka, prof. UŁ
tel. kom. 602 372 707
e-mail: magdalena.malecka@chemia.uni.lodz.pl

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej (cyklu publikacji) mgr Agaty Ostrowskiej pt. **„Oddziaływania międzycząsteczkowe w kryształach molekularnych z perspektywy wysokorozdzielczej dyfrakcji promieni rentgenowskich”** wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem prof. dr. hab. Macieja Kubickiego z Zakładu Krystalografii. .

Wysokorozdzielcza dyfrakcja promieni rentgenowskich to metoda badawcza, która pozwala uzyskać dane dyfrakcyjne umożliwiające nie tylko zbadanie struktury kryształu, ale również „zajrzenie w głąb molekuly” i obserwowanie rozkładu gęstości elektronowej pomiędzy atomami. Zarówno przeprowadzenie wysokorozdzielczych pomiarów dyfrakcyjnych i wykonanie obliczeń w celu wymodelowania gęstości elektronowej wymagają dużo pracy i solidnego przygotowania merytorycznego. Ten nurt badań nie jest tak popularny jak typowe badania strukturalne, ale m.in. w grupie profesora M. Kubickiego prowadzi się takie badania i dzięki temu w ostatnich latach przybywa w Polsce prac badawczych, które bazują na eksperymentalnym rozkładzie gęstości elektronowej.

Zakres tematyczny dysertacji Pani mgr Agaty Ostrowskiej doskonale wpisuje się w nurt badań opartych na eksperymentalnym rozkładzie gęstości elektronowej – metodyce coraz bardziej rozwijającej się.

Rozprawa doktorska zgodnie z ustawą 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) została przygotowana w oparciu o 4 opublikowane artykuły a cykl publikacji zatytułowano jak powyżej. Oświadczenia współautorów wskazują, że Pani mgr Agata Ostrowska jest wiodącym autorem podczas wykonywania opisanych prac badawczych. Zgodnie ze wspomnianą ustawą: *„Rozprawa doktorska, przygotowywana pod opieką promotora, powinna stanowić oryginalne rozwiązanie problemu naukowego lub artystycznego oraz wykazywać ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w danej dyscyplinie naukowej lub artystycznej, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej.* Dlatego też w recenzowanej dysertacji ograniczę do następujących aspektów:

tel.: 42 635 57 31, tel. kom. 602 372 707
ul. Pomorska 163/165 3, 90-236 Łódź
e-mail: magdalena.malecka@chemia.uni.lodz.pl

1. Wartość poznawcza zaproponowanego problemu naukowego.
2. Poprawność metodyczna
3. Redakcja najważniejszych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań
4. Ocena redakcji pracy

1. Wartość poznawcza zaproponowanego problemu naukowego.

Informacje o podstawowym problemie badawczym do rozwiązania przez Doktorantkę znajdują się w pierwszych trzech rozdziałach pracy: wprowadzeniu, celu pracy i metodologii. Wprowadzenie zawiera krótki i zwięzły przegląd rozwoju rentgenowskiej analizy strukturalnej od czasów odkrycia promieniowania rentgenowskiego przez Roentgena poprzez podstawowe prawo dyfrakcji, aż do metod badania rozkładu gęstości elektronowej wraz z wymaganiami eksperymentalnymi i analizą topologiczną (przy użyciu teorii Atomy w cząsteczkach), którą często wykorzystuje się w tego rodzaju badaniach. Pani mgr Agata Ostrowska we wprowadzeniu wspomina też o najważniejszych osiągnięciach rentgenowskiej analizy strukturalnej i przedstawia statystyki badań wysokorozdzielczej eksperymentalnej gęstości elektronowej na tle standardowych badań rentgenowskiej analizy strukturalnej.

Cel pracy Doktorantka określa jako potwierdzenie znaczenia badań wysokorozdzielczych w analizie oddziaływań międzycząsteczkowych.

W części „Metodologia” Pani Agata opisuje kolejno:

- czym różni się model niezależnych atomów (IAM), który uzyskujemy w celu wyznaczenia struktury od modelu multipolowego (MM), który uwzględnia asferyczność rozkładu gęstości elektronowej,
- wymagania eksperymentalne, by móc przystąpić do udokładnienia takiego modelu,
- przytacza wzory zgodnie, z którymi model multipolowy (który Doktorantka wybrała) jest obliczany (model multipolowy Hansa-Coppensa).

W kolejnych podrozdziałach Doktorantka opisuje podstawy analizy topologicznej, w oparciu o teorię Atomów w Cząsteczkach (AIM), przytacza klasyfikację oddziaływań niekowalencyjnych na podstawie parametrów topologicznych i bardzo ważną klasyfikację oddziaływań międzycząsteczkowych w oparciu o parametry topologiczne wg. Munshi i Guru Row.

2. Poprawność metodyczna

Informacje o rozkładzie gęstości elektronowej można uzyskać na dwa sposoby: z obliczeń kwantowo-chemicznych i eksperymentalnie, w oparciu o wysokorozdzielcze pomiary rentgenowskie. Już w celu pracy Doktorantka określiła, że będzie korzystać z wysokorozdzielczych pomiarów rtg. W tym celu należy uzyskać kryształy odpowiedniej jakości, co oznacza przeprowadzenie nawet kilkudziesięciu prób krystalizacji. Pani mgr Agata Ostrowska wspomina krótko w opisie cyklu publikacji o problemach jakie napotkała. Kolejnym krokiem jest redukcja (inaczej procesowanie) danych pomiarowych –tu nie znalazłam żadnej informacji. Ostatnim etapem jest udokładnienie gęstości elektronowej z wykorzystaniem modelu multipolowego Hansena–Coppensa przy użyciu programu MoPro i przeprowadzenie analizy topologicznej z wykorzystaniem teorii AIM w programie VMoPro.

Doktorantka do swoich rozważań wybrała związki, które spełniały kryterium obecności w strukturze krystalicznej kryształów tych związków dużej liczby oddziaływań międzycząsteczkowych.

tel.:42 635 57 31, tel. kom. 602 372707

ul. Pomorska 163/165 3, 90-236 Łódź

e-mail: magdalena.malecka@chemia.uni.lodz.pl

 www.uni.lodz.pl

Uważam, że dobór metod badawczych przez Doktorantkę jest prawidłowy i zgodny z procedurami obowiązującymi w badaniach wysokorozdzielczych. Pytania dotyczące różnych etapów eksperymentu przedstawię we wnioskach końcowych recenzji.

3. Redakcja najważniejszych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań

Ze względu na to, że rozprawa doktorska Pani mgr Agaty Ostrowskiej jest opisem cyklu publikacji szczegółowe wnioski zawarte są w czterech publikacjach, a w opracowaniu znalazł się tylko najważniejszy wniosek potwierdzający realizację celu pracy, który postawiła przed sobą Doktorantka. Doktorantka twierdzi, że: *„Skrupulatna analiza parametrów topologicznych oraz rozkładu gęstości elektronowej pozwala określić charakter wiązania (oddziaływania), jego moc oraz ustalić hierarchię oddziaływań. Analiza topologiczna musi być prowadzona w sposób kompleksowy, sama obecność punktu krytycznego i ścieżki wiązania jest kryterium koniecznym, ale niewystarczającym do stwierdzenia, że występujące wiązanie jest przyciągające. Ustalając hierarchię oddziaływań nie powinniśmy opierać się jedynie na wartość gęstości w punkcie krytycznym (w szczególności, gdy nie jest ona skorelowana z wartością laplasjanu i energii) ale na wszystkich zebranych danych.”* Dodatkowo Pani mgr Agata Ostrowska wspomina o innych celach zrealizowanych podczas wykonywania pracy:

- zebranie danych wysokorozdzielczych,
- znalezienie różnic w parametrach topologicznych, które tłumaczą mniejsze powinowactwo N-metylocytyny w stosunku do receptora $\alpha 4\beta 2$,
- wyznaczenie obszarów dodatnio lub ujemnie naładowanych w kokryształach TRG-HBA (hydrat trygoneliny i kwas hydroksybenzoesowy) i MPB-HBA (N-metylopiperydyna z kwasem hydroksybenzoesowym),
- obserwacja transferu ładunku ok 0,5 e pomiędzy cząsteczkami MPB i HBA,
- zanalizowanie oddziaływań międzycząsteczkowych w strukturze tetrachloroftalimidu: kontaktów Cl...Cl i atom halogenu... π (elektrony),
- dokonanie analizy AIM ponad 20 oddziaływań w tioamidach, w tym szczegółowo kontaktów S...S pomiędzy grupami tionowymi, dla których nie potwierdzono stabilizującej roli w strukturze kryształu
- zaobserwowanie, że bliskie kontakty S...S są konsekwencją występowania w strukturze krystalicznej cząsteczki wspierającej tzw. „zszywki”.

4. Ocena redakcji pracy

Pomimo złożonej tematyki i stopnia trudności opisywanych zagadnień pracę czyta się z dużą łatwością ze względu na ładną, przejrzystą formę i styl oraz jasno i spójnie opisaną część metodologiczną. Świadczy to o głębokim zrozumieniu tematyki pracy badawczej przez Doktorantkę. Opis cyklu publikacji jest opatrzony bardzo logicznie dobranym zestawem tabel i rysunków. Rysunki wykonane są z dużą starannością. Autorka jednak nie uniknęła drobnych błędów edytorskich, kilka z nich wymienię:

- strona 15: wzór strukturalny pierwszego kokryształu jest słabej jakości (rozdzielczości),
- strona 23: oznaczenia na rysunku (oddziaływanie po prawej stronie)- nie $\rho \nabla^2$, a $\nabla^2 \rho$,

- strona 27: podpis pod Tabelą 2- składowa kodu symetrii 1,5-z, proponuję zapisać 3/2-z,
- strona 28, linia 8: zabrakło „ą” w słowie „występują”
- „zszywka” nie zawsze w znakach „ ...”.

Znakomitym pomysłem edytorskim było dołączenie do pracy usztywnionej karty, na której zostały zestawione rysunki rozpatrywanych molekuł.

Wnioski końcowe

W oparciu o przedstawiony mi do recenzji opis cyklu publikacji zatytułowany: **„Oddziaływania międzycząsteczkowe w kryształach molekularnych z perspektywy wysokorozdzielczej dyfrakcji promieni rentgenowskich”** jednoznacznie potwierdza, że Doktorantka Agata Ostrowska dysponuje bardzo dobrze opanowanym warsztatem badawczym i obliczeniowym. Bardzo dobrze interpretuje otrzymane wyniki oraz posiada umiejętność analizy otrzymanych rezultatów i poprawnego wyciągania wniosków.

W mojej ocenie **nie ma słabych stron przedstawionego mi opisu**. Jednak proszę o kilka wyjaśnień podczas publicznej obrony:

1. podstawowym celem pracy doktorskiej Pani mgr Agaty Ostrowskiej była analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w oparciu o rozkład gęstości elektronowej. Doktorantka znalazła w sumie około 170 oddziaływań dla 8 molekuł. W jaki sposób wybierała interesujące molekuły do badań, czy był to efekt przeszukań krystalograficznej bazy danych?
2. jakie trudności Doktorantka napotkała podczas krystalizacji odpowiedniego kryształu do rentgenograficznych pomiarów wysokokątowych (brak informacji w poszczególnych publikacjach), jak poradziła sobie z tymi trudnościami?,
3. jakie trudności Doktorantka napotkała podczas redukcji (procesowania) danych dyfrakcyjnych, jakie stosowała programy i metodykę?,
4. dlaczego w publikacji P2 atomy niewodorowe w modelu multipolowym udokładnione są tylko do poziomu oktupolowego, przy jednoczesnym wprowadzeniu parametrów przesunięć atomowych (ADPs) dla atomów wodoru?, czy to ma sens?
5. w pracy P3 były prowadzone obliczenia energii dla par cząsteczek w sieci krystalicznej (ang. *pairwise interaction energies*) z wykorzystaniem wizualizacji otrzymanych wyników za pomocą tzw. ram energetycznych (ang. *energy frameworks*), jaki wkład we wnioski miały te obliczenia i czy były one istotne?
6. proszę o wyjaśnienie różnic na rysunku 19 (pomiędzy ATU, IMT, TT) w kontekście wniosku: „występowanie punktów krytycznych pomiędzy atomami siarki wydaje się być artefaktem”
7. w publikacji P4 nie znalazłam informacji jak otrzymano kryształy do badań wysokorozdzielczych (czy prowadzona była synteza? czy jest to krystalizacja z zakupionego materiału?).

Do **mocnych stron rozprawy** zaliczam:

- prawidłowo skonstruowane cele i założenia pracy,
- dobrze zaplanowany eksperyment oraz opanowanie warsztatu obliczeniowego; na uwagę zasługuje fakt, że Doktorantka wykonała ogrom pracy eksperymentalnej. Wykonanie wysokorozdzielczych pomiarów dyfrakcyjnych i udokładnienie modelu multipolowego dla 8 kryształów, to setki godzin pracy w laboratorium i przy komputerze,

tel.:42 635 57 31, tel. kom. 602 372707

ul. Pomorska 163/165 3, 90-236 Łódź

e-mail: magdalena.malecka@chemia.uni.lodz.pl

 www.uni.lodz.pl

- bardzo zwarty, logiczny i nie pomijający niczego opis cyklu publikacji,
- opublikowanie tego cyklu w czterech wysoko punktowanych publikacjach o łącznym współczynniku wpływu IF = 11,22,
- do mocnych stron Doktorantki zaliczam pozostałe publikacje, w których jest współautorem o łącznym współczynniku wpływu IF = 22,591,

Uwzględniając w ocenie merytoryczną i poznawczą wartość pracy w wymiarze naukowym oraz staranne przygotowanie jej pod względem redakcyjnym uważam, że całkowicie spełnia ona wymagania określone w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. (Dz.U. 2003 r. numer 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) o Tytułach Naukowym i Stopniach Naukowych. Na tej podstawie zwracam się do Komisji Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne UAM z wnioskiem o dopuszczenie **mgr Agaty Ostrowskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Magdalena Małecka