

Łódź, 15 listopada 2024

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr **Mikołaja Pyziaka** pt. „*Crystallographic and quantum chemical studies of electron density distribution and topological analysis of interactions in molecular crystals*” wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem prof. dra hab. Macieja Kubickiego jako promotora.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana mgra **Mikołaja Pyziaka** została przygotowana w formie klasycznej dysertacji w języku angielskim. Rozprawa opiera się na szerokiej analizie topologicznej rozkładu gęstości elektronowej silnych i słabych wiązań wodorowych, nietypowych wiązań halogenowych i chalcogenowych oraz innych oddziaływań obserwowanych w wybranych strukturach krystalicznych.

Źródłem informacji o rozkładzie gęstości elektronowej może być model cząsteczki otrzymany po tzw. udokładnieniu asferycznym atomów w oparciu o wysokorozdzielcze dane dyfrakcyjne. Jeśli takich danych zabraknie można wykorzystać metody kwantowo-chemiczne. Stosowanie obydwu podejść jest zasadne ze względu na to, że wzajemnie się wspierają i uzupełniają. W ostatnich dekadach badanie rozkładu gęstości elektronowej staje się coraz bardziej dostępne, powszechne i wykorzystywane w coraz większej liczbie polskich laboratoriów grup badawczych. W grupie prof. Macieja Kubickiego od lat prowadzi się takie badania, naturalnym jest zatem fakt, że młodzi naukowcy z tego zespołu eksplorują tę metodykę stosując ją między innymi do opisu oddziaływań międzycząsteczkowych wszechobecnym w strukturze krystalicznej.

W pracy doktorskiej szczegółowej analizie zostały poddane niekowalencyjne oddziaływania międzycząsteczkowe występujące w strukturach krystalicznych 5-ciu związków:

- 4-[[4-(metoksy)-3-chinolinyl]tio]-3-tiometylocholinolinie
- 3,5-dichlorobenzoesanie miedzi(II) woda (1/3)
- 4-metylosulfanylo-2',5'-dimetoksy-E-stilbenu
- 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu
- 2-[(2,4-dimetoksyfenyl)amino]-1,3-tiazolidyny-4-onu.

Dobór tych związków w pracy może wydawać się przypadkowy, jednak ich struktury krystaliczne wykazują bogaty wachlarz oddziaływań międzycząsteczkowych. Obejmują one zarówno oddziaływania homoatomowe, takie jak S...S, O...O, H...H, Cl...Cl, jak i heteroatomowe, na przykład H...O, H...S, H...Cl. Dodatkowo występują oddziaływania stackingowe, w tym $\pi\cdots\pi$ oraz C-H... π .

Opis rozprawy i uwagi edytorskie

Rozprawa doktorska Pana Mikołaja Pyziaka, jak już wcześniej wspomniałam, ma formę tradycyjnej rozprawy i napisana jest w języku angielskim. Na część literaturową (19 stron) składa się wprowadzenie z podstaw krystalografii, mechaniki kwantowo-chemicznej i metod badań gęstości elektronowej. Kolejny rozdział to cel pracy (2 strony), w którym Doktorant wyjaśnia, że korzystał z badań eksperymentalnej wysokorozdzielczej gęstości elektronowej, obliczeń kwantowo-chemicznych oraz udokładnienia atomów metodą Hirshfelda, a wszystko to w celu scharakteryzowania i opisanie oddziaływań międzycząsteczkowych w strukturach krystalicznych.

W części literaturowej zabrakło ogólnego omówienia zagadnień, które później Pan Mikołaj Pyziak omawia przy poszczególnych strukturach. W ogóle nie wspomniał o teorii „Atomów w Cząsteczkach” (ang. *Atoms in Molecules*) Richarda Badera, a przy analizie każdej struktury i oddziaływań międzycząsteczkowych cytuje wartości parametrów topologicznych.

Jak należy interpretować parametr $\nabla^2\rho(r) = 0.49$ and $\lambda_1 = 0.57$, co więcej podany bez jednostek? Jak interpretować parametr eliptyczności wiązania ϵ (ang. *bond ellipticity*)? Takich przykładów jest więcej. Zarówno w części literaturowej, jak i później w opisie struktur krystalicznych zabrakło zdefiniowania tych parametrów, jak i odnośników literaturowych dla poszczególnych parametrów. Część literaturowa nie zawiera żadnych odnośników.

W kolejnych pięciu rozdziałach, które można zaliczyć do części eksperymentalnej, następuje opis ww. struktur molekularnych i krystalicznych wraz z pełną charakterystyką oddziaływań poprzez podanie i analizę ich parametrów topologicznych. Niestety opisy są trudne do zrozumienia ze względu na chaotyczną organizację myśli; na przykład dla struktury pierwszej dopiero po tytule rozdziału 3.3. i po analizie danych w sekcji eksperymentalnej (rozdział 3.5) można się zorientować, że Doktorant dla tej struktury przeprowadził udokładnienie multipolowe w oparciu o wysokorozdzielcze pomiary dyfrakcyjne. Również w części eksperymentalnej w sekcji Data Collection zawarte są opisy obliczeń teoretycznych; np. w opisie dla związku 1; dla związku nr 5(27) już jest to wyodrębnione. Uważam, że powinno się to znaleźć w osobnym rozdziale.

W takiej niezrozumiałej dla czytelnika konwencji opisane są kolejne struktury krystaliczne w rozdziałach od 3 do 7. Po każdym rozdziale, zamieszczone są podsumowania dla każdej struktury krystalicznej. Można odnieść wrażenie, że Pan Mikołaj Pyziak zanalizował

oddziaływania międzycząsteczkowe jedynie dla 5 struktur krystalicznych, jednak ilość wyników jest duża, co utrudniało wyodrębnienie kluczowych informacji i wprowadziło pewien nieporządek w tabelach i rysunkach. Poniżej przedstawiam kilka wybranych przykładów uchybień w redakcji pracy:

- **brak spójności w numeracji związków w pracy:**

związki z rozdziału 3 i 4 mają numery **1** i **2**, natomiast kolejne struktury krystaliczne przedstawione w rozdziałach 5, 6 i 7 to związki nr **8**, **19**, **27**,

- **brak wzorów strukturalnych rozpatrywanych związków,**

- **niespójny zapis kodów symetrii:**

zapis kodów symetrii jest niejednolity, raz w indeksie górnym raz bez indeksu górnego, jeżeli kody symetrii pojawiają się w tekście nie zawsze od razu są opisane,

- **rysunki struktur molekularnych przedstawione są nieczytelnie:**

styl tzw. patyczków wykorzystany do rysowania struktur molekularnych wydaje się być mało odpowiedni, ze względu na słabą widoczność połączeń między atomami, tym bardziej, że atomy wodoru przedstawione są przy użyciu elipsoid,

- **brak spójności w podpisywaniu rysunków**

dla przykładu na stronie 34, podpis rysunku Fig. 3.11 jest odmienny od podpisu rysunku Fig. 3.15; dla pierwszego jest to następująca forma:

„Fig. 3.11 Charge distribution maps around C6—C7 bond.

Fig. 3.11a: Laplacian map (logarithmic) with cp6 shifted toward C7 atom;

Fig. 3.11b: 1.25Fobs–1.00Fcalc map, no cutoff applied;

Fig. 3.11c: deformation map of the area, isovalues every 0.1 eA⁻³.”

natomiast dla rysunku:

„Fig. 3.15 Electrostatic potential mapped over isosurfaces of same electron density” widnieje jeden podpis a *de facto* są to dwa rysunki: “(a) mapped from DFT, (b) mapped from MM”;

podobne niezgodności są kolejno na stronach 41, 54, 62, 63, 65 i wielu innych,

- **notacja funkcjonałów i baz jest nieprawidłowa**

standardowy zapis obejmuje funkcjonał/baza (dotyczy strony 29)

Warto wspomnieć o zaletach w redakcji pracy Pana Mikołaja Pyziaka. Dużym atutem są kolorowe rysunki przedstawiające potencjał elektrostatyczny, rozkład gęstości elektronowej, baseny atomowe, czy też orbitale HOMO/LUMO, wykonane bardzo starannie (z wyjątkiem podpisów) z pewnością przyciągają oko czytelnika.

Merytoryczna ocena rozprawy

Tematyka rozprawy doktorskiej dotyczy aktualnych i ważnych zagadnień związanych z niekowalencyjnymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi, które są fundamentalne w chemii supramolekularnej i naukach farmaceutycznych związanych z aspektem projektowania leków.

Wybrana przez Autora metodyka, czyli zastosowanie analizy rozkładu gęstości elektronowej eksperymentalnej lub teoretycznej jest zasadne, biorąc pod uwagę, że oba podejścia uzupełniają się.

Zadaniem recenzenta jest, między innymi, ocena czy cele pracy zostały osiągnięte. Jak wcześniej wspomniano głównym celem pracy doktorskiej mgra Mikołaja Pyziaka była szczegółowa charakterystyka różnych rodzajów oddziaływań międzycząsteczkowych w strukturach krystalicznych. Wnioski, które mogłyby potwierdzić i doprecyzować cele postawione przez Doktoranta, czytelnik musi wydobyć samodzielnie.

Podsumowanie każdego rozdziału ma charakter ogólnikowy i jedynie wskazuje na to co zostało zrealizowane w analizie oddziaływań poszczególnych struktur krystalicznych, bez szczegółowego podania wniosków. Mam nadzieję, że **Pan Mikołaj Pyziak** zastanowi się nad ogólnymi wnioskami i przedstawi je w trakcie obrony.

Dodatkowo poproszę o wyjaśnienie lub komentarz do następujących zagadnień:

1. W pracy brakuje odniesienia do typowych wartości eliptyczności wiązania (*ang. bond ellipticity*; ϵ). Czy znane są te wartości dla wiązań homojądrowych, heterojądrowych w tym pojedynczych, podwójnych, potrójnych, również dla tych z udziałem atomów metalu?
2. W rozdziale 3.3. Doktorant porównuje modele obliczeniowe metodą DFT, gdzie geometria została zaczerpnięta z modelu atomów niezależnych (*ang. Independent Atom Model*, IAM) z parametrami modelu multipolowego (MM); W jakim celu to było robione, czy tylko porównawczym? Czy obliczenia DFT polegały na optymalizacji układów? Jeśli są jakieś znaczące podobieństwa/różnice, proszę o komentarz skąd one wynikają?
3. Struktura 2, proszę o podanie wszystkich parametrów geometrycznych dla atomu centralnego, dla którego jest rozpatrywana sfera koordynacyjna; mając tylko długości wiązań, trudno określić tę koordynację.
4. Dla związku **4** (1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan) opisanego w dysertacji (nomenklatura wg Doktoranta, związek **19**) policzone zostały energie oddziaływań. Co należy rozumieć pod pojęciem „*dispersion function*”? Może jednak chodziło o funkcje dyfuzyjne? Obliczenia z wykorzystaniem niektórych funkcjonałów i baz wskazały dodatnią wartość energii. A jakie były Pana przewidywania biorąc pod uwagę doniesienia literaturowe i Pana eksperyment?
5. Na rysunku 7.12 widoczne są różnice w ładunkach tylko dla atomu siarki S3. Dla pozostałych atomów jest zgodność. Proszę o komentarz.

Chciałabym podkreślić, że pracę **Pana Mikołaja Pyziaka** wyróżnia duża ilość wyników eksperymentalnych i uzyskanych na drodze obliczeń kwantowo-chemicznych. Pozytywnym aspektem pracy jest zastosowanie nowoczesnych podejść do udokładnienia multipolowego,

pokonanie trudności przy udokładnieniu atomu siarki i zastosowanie metody atomów Hirshfelda (*ang. Hirshfeld Atom Refinement, HAR*), kiedy udokładnienie multipolowe z danych dyfrakcyjnych nie było możliwe ze względu na ich słabą jakość.

Wniosek końcowy

Uwzględniając w ocenie merytoryczną i poznawczą wartość pracy w wymiarze naukowym 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 stopniach naukowych i tytule naukowym. Na tej podstawie zwracam się do Komisji Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie **mgra Mikołaja Pyziaka** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Magdalena Małecka