



dr hab. Maciej Kubicki, prof. UAM

Poznań, 24 czerwca 2013

Zakład Krystalografii

Wydział Chemii UAM

Recenzja

rozprawy doktorskiej przedstawionej przez

p. mgr Barbarę Wicher

Pani mgr Barbara Wicher przedstawiła rozprawę doktorską zatytułowaną „Krystalochemiczne badania wieloskładnikowych kryształów związków organicznych”.

Praca składa się z trzech głównych części (wstęp, część literaturowa, część eksperymentalna i wyniki badań), celu pracy, podsumowania i spisu literatury. Dodatkowo na początku pracy Autorka podaje wykaz stosowanych skrótów, na końcu – spis publikacji, a do pracy dołączyła na luźnych kartkach oznaczenia opisywanych struktur kryształów oraz schematy numeracji atomów w trzech związkach, będących tych struktur głównymi składnikami. W sumie są to 192 strony porządnie zredagowanego tekstu i bardzo starannie wykonanych rysunków.

Cel swojej pracy p. Wicher określiła jako otrzymanie i charakterystykę krystalochemiczną wieloskładnikowych kryształów, w których zasadniczymi składnikami są rifampicyna, związek o dużej aktywności biologicznej, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy, gossypol, którego skłonność do tworzenia związków inkluzyjnych jest znana i kwas glicyretynowy, główny produkt hydrolizy kwasu glicyryzynowego, którego sole są składnikiem aktywnym lukrecji. Znaczenie kryształów wieloskładnikowych rośnie ostatnio ze względu na możliwe zastosowania w przemyśle,

głównie w farmacji, bo po pierwsze mogą one mieć korzystne właściwości w porównaniu ze swoimi składnikami, po drugie stwarzają możliwości patentowania nowych substancji i generowania zysków dla zaangażowanych w badania przedsiębiorstw. Badania kryształów wieloskładnikowych mają poza tym spore znaczenie poznawcze, bo pomagają w zrozumieniu mechanizmów procesu krystalizacji, a także są w gruncie rzeczy, parafrazując trochę Dunitza, syntezą supramolekularną *par excellence*.

Praca zaczyna się od kompetentnie napisanego wstępu, w którym Doktorantka próbuje – ze sporym powodzeniem – wprowadzić nieco porządku w mglistym obszarze kryształów wieloskładnikowych: kokryształów, solwatów, związków inkluzyjnych itd. Nie ma jednego, ogólnie akceptowanego systemu podziału tych substancji, a być może – co bardzo prawdopodobne – nigdy takiego systemu nie będzie. Jednak, jak pisał Isiah Berlin, klasyfikowanie i szukanie prawidłowości nie jest jakimś specjalnym sposobem myślenia, ale jest po prostu myśleniem, więc nic dziwnego, że takie próby są i będą podejmowane. Po wyjaśnieniu, w jaki sposób będzie używała nomenklatury, Autorka wprowadza pojęcie izostrukturalności, rozszerzając je dla potrzeb badanych związków o opis modułowy i pojęcie merotypii, przy okazji dość pobieżnie (co konstatuję z niejakim żalem) opisując grupy subperiodyczne: prętowe (nawiasem mówiąc, nie ma lepszego tłumaczenia *rod groups*?) i warstwowe. Dalej, opisuje szczególny wskaźnik izostrukturalności, który będzie używany w opisie struktur. Trochę zabrakło mi wskazania miejsca tego wskaźnika na tle innych, używanych w literaturze, co mogłoby uzasadnić używanie właśnie tego sposobu kwantyfikacji interesującego zjawiska. W całości, ten zgrabnie napisany wstęp gładko wprowadza czytelnika w zagadnienia rozwijane w kolejnych częściach.

A jest ich sporo. W części literaturowej p. mgr Wicher – wykazując dużą erudycję – przedstawia stan wiedzy na temat trzech związków, które będą zasadniczymi składnikami badanych przez nią kryształów wieloskładnikowych.

Część ta jest bardzo dobrze napisana, Autorka zarysowuje ogólne tło dla każdego z trzech związków i szczegółowo pokazuje te zagadnienia, z którymi będzie miała do czynienia przy swoich badaniach, a więc problemy związane z konformacją, protonowaniem, wiązaniami wodorowymi czy polimorfizmem. W każdym przypadku opisuje także istniejące w literaturze wyniki badań krytalograficznych. Kilka pytań:

Czy fakt, że w badaniach biokrytalograficznych nie brano pod uwagę formy jonu obojnaczonego antybiotyku (s. 19) pociąga za sobą jakieś konsekwencje w interpretacji wyników tych badań? Można by tak sądzić w świetle modelowania molekularnego (s.20) – czy próbowano zreinterpretować doświadczalne dane strukturalne?

Jak się mają wyniki chromatografii gazowej dotyczące ilości cząsteczek rozpuszczalnika w RIF-GLI-2₁ do danych rentgenowskich?

Na s. 23 trochę się pogubiłem, które piki są endo- a które egzotermiczne.

Po tych dwóch częściach, wprowadzających w podjętą tematykę, p. Wicher konkretyzuje cel swojej pracy.

Teraz przychodzi czas na liczącą bez mała 150 stron (plus obszerny suplement w postaci elektronicznej, zawierający liczne tabele, opisy, pliki cif i fcf) część eksperymentalną i prezentację oraz analizę wyników badań. Muszę przyznać, że ogrom pracy, staranność i drobiazgowość analiz, różnorodność problemów z którymi zmierzyła się zwycięsko Doktorantka są naprawdę imponujące. Szkoda, że tak znakomite i kompletne badania nie zostały jeszcze opublikowane w najlepszych czasopismach z naszej branży, ale mam nadzieję, że – o ile to się już nie dzieje – stanie się to bardzo niedługo.

Dość powiedzieć, że Autorka zsyntetyzowała, wykrystalizowała, zbadała i bardzo precyzyjnie przeanalizowała 43 trudne i niewdzięczne struktury (tyle jest opisywanych w pracy, o ile nie pomyliłem się w rachunkach), w których napotykała problemy ze zbliżnieniem, nieuporządkowaniem, modulacją struktury, przejściami fazowymi i tak dalej.

Pewne pojęcie o sumienności i pracowitości p. Wicher może dać na przykład taki fragment z Jej pracy: „(...) wykonałam próby otrzymania kokryształów kwasu glicyretynowego z takimi związkami jak kwas glutarowy, malonowy, jabłkowy, winowy, szczawiowy, ftalowy, benzoowy, p-aminobenzoowy oraz z naftalenem, 2-, 3- i 4-aminofenolem, mocznikiem, floroglucyną, izoniazidem, pyrazinamidem, kwasem p-aminosalicylowym, sulfanilidem, sulfacetamidem oraz sulfoguanidyną. (...) Niestety wszystkie te próby zakończyły się niepowodzeniem.”

W mojej opinii praca jest znakomita. Nie będę wymieniał wszystkich jej zalet, skupię się na pokazaniu kilku z najważniejszych dla mnie osiągnięć p. Wicher, zarówno

poznawczych jak i metodologicznych, bo bez tych drugich nie byłoby tych pierwszych. Są to między innymi:

1. Precyzyjny opis sieci wiązań wodorowych i innych słabych oddziaływań we wszystkich badanych strukturach, połączone z pomysłowym i kompetentnym wyszukiwaniem motywów tworzących sieć. Widać dobrą szkołę...
2. Jasny, przemyślany opis preferencji konformacyjnych rifampicyny.
3. Umiejętne stosowanie rozmaitych technik badawczych, oprócz monokrystalicznej rentgenowskiej analizy strukturalnej (dyfraktometrii polikrystalicznej, technik TG-DTA, DSC) i zastosowanie ich do badań produktów rozkładu termicznego kryształów wieloskładnikowych.
4. Znakomita, wnikliwa analiza form polimorficznych, przemian fazowych oraz pojawiających się m.in. przy tej okazji struktur modulowanych.
5. Opis nieuporządkowania w strukturach, wymagający oprócz talentu i wiedzy, benedyktyńskiej pracy, anielskiej cierpliwości i pewnie sporego uporu.
6. Precyzyjne wymienienie również nieudanych prób.
7. Analizę struktur zbliżniaczonych.
8. Umiejętne stosowanie języka grup prętowych i warstwowych do opisu podobieństw w strukturach różnych solwatów.
9. Pomysłową i jasną reprezentację graficzną badanych struktur oraz wspieranie rysunkami wniosków, co przy tej złożoności problemów było zadaniem samym w sobie.

Chciałbym prosić o rozwinięcie kilku zagadnień, najpierw całkiem ogólnych:

- a. w strukturach, w których rifampicyna występuje w postaci jonu obojnaczonego obserwuje się bardzo silne wiązanie wodorowe $O-H\cdots O$. Czy próbowano przeanalizować rozkład gęstości elektronowej w obszarze tego wiązania? Czy rzeczywiście atom wodoru jest dobrze zlokalizowany przy jednym tylko atomie tlenu?

- b. kilka razy pojawiają się bardzo krótkie kontakty H...H, znacznie krótsze od sumy jakichkolwiek oszacowań promieni van der Waalsa; jaka jest przyczyna występowania takich kontaktów i jaka jest ich natura?
- c. jedną z zasadniczych i najcenniejszych części pracy jest opis nieuporządkowania; po szczegóły czytelnik jest odsyłany do Suplementu, ale nie znalazłem tam informacji czy i jak radziła sobie Doktorantka z ewidentnymi korelacjami między czynnikami obsadzenia i czynnikami temperaturowymi. Przy czynnikach obsadzenia nie znalazłem odchyłeń standardowych – czy nie były one udokładniane?
- d. kilka razy wspomina się zjawisko pseudosymetrii – czy nie można było się pokusić o ilościowe opisanie odchyłeń od idealnej symetrii?

I jeszcze parę drobiazgów:

- s. 39: opcja PtEwald służy do prezentacji graficznej cząsteczek i ich struktur krystalicznych jedynie w pewnym specyficznym sensie, zdecydowanie różnym od pozostałych wymienionych programów; można chyba było o tym wspomnieć;
- ta sama strona: w kilku przypadkach, dla których zajrzałem do plików cif, położenia atomów wodoru grup C-H cząsteczek rozpuszczalnika były wyliczane w oparciu o kryteria geometryczne.
- s. 45: do określenia, czy atom azotu we fragmencie N-metylopiperazynowym jest protonowany, Autorka używa długości wiązań C-N; uważa się, że kąty walencyjne są bardziej wrażliwym parametrem geometrycznym – czy w tym przypadku jest inaczej? Jak były liczone odchylenia standardowe dla wartości średnich i jak duże były analizowane próby?
- s. 46: czy próbowano osuszyć metyloetyloketon i dichlorometan, użyte do krystalizacji?
- s. 51 i 52: znakomite przedstawienie rozkładu kątów torsyjnych; tylko dlaczego tyle miejsc dziesiętnych?
- s. 84: „przypadająca na jeden kanał objętość komórki elementarnej”?
- s. 120: „co czwarta luka” czy jedna na cztery?

Podkreślam, że te uwagi należy traktować jako pytania zaciekawionego czytelnika, a nie uwagi krytyczne, i w żaden sposób nie umniejszają one bardzo, bardzo wysokiej oceny przedstawionej mi do recenzji pracy.

W tak obszernej pracy niemal niemożliwe byłoby uniknięcie pomyłek redakcyjnych i trochę takich pomyłek, a także użycia wyrażenia slangowych, można znaleźć w rozprawie p. Wicher. Nie wpływają one jednak w żaden sposób na ogólne wrażenie starannie zredagowanego tekstu i uważam, że nie ma sensu ich tutaj wymieniać.

Na szczególne podkreślenie zasługują moim zdaniem rysunki, które Doktorantka umieściła w pracy. Są bardzo starannie przemyślane, widać, że Autorka głęboko i precyzyjnie przemyślała każdy z nich mając na uwadze jak najlepsze przekazanie swoich wniosków i ułatwienie lektury. Znakomitym przykładem są rysunki na ss. 136 – 140. To samo dotyczy schematów, jako przykład mogą służyć wspomniane już zestawienia kątów torsyjnych.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona rozprawa spełnia wszystkie wymagania Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i wnoszę o dopuszczenie Pani magister Barbary Wicher do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na znaczenie naukowe wyników oraz jakość analizy składam wniosek, aby Rada Wydziału Chemii UAM w określony przez siebie sposób rozpatrzyła wyróżnienie przedstawionej mi do oceny pracy.

Maay Kela