

Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska
ul G. Narutowicza 11/12, 80233 Gdańsk

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Barbary Wicher

pt. „Krystalochemiczne badania wieloskładnikowych kryształów związków organicznych”

wykonana na zlecenie Wydziału Chemicznego Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
(L. dz. MIC /241 /13)

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska zawiera na 190 stronach manuskryptu typowe dla prac doktorskich rozdziały: Wstęp, Część literaturową, Cel pracy, Część eksperymentalną i wyniki badań, Podsumowanie oraz Spis literatury. Dodatkowo recenzent dysponował płytą CD na której, oprócz elektronicznej wersji manuskryptu, zamieszczono suplement, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz dane krystalograficzne w postaci plików CIF i FCF, umożliwiające obejrzenie struktur w postaci trójwymiarowej oraz ocenę zbioru refleksów dyfrakcyjnych. Suplement na 58 stronach zawiera tabelaryczne zestawienia danych, które uzupełniają tekst główny.

Praca badawcza dotyczy krystalochemii trzech związków o stwierdzonej aktywności biochemicznej: rifampicyny, gossypolu i kwasu glicyretynowego. Tematyka pracy wywodzi się z zainteresowań Promotora, Prof. Marii Gdaniec, która w krystalochemii wyżej wymienionych związków jest uznanym ekspertem i prowadzi badania w tym zakresie, wg mojego rozeznania od 1990 roku. Jak się okazuje, mimo długiego okresu prowadzenia badań, nadal jest to nośny temat i wiele pozostało do odkrycia. W ramach pracy doktorskiej mgr Barbara Wicher wyznaczyła 43 nowe struktury (18+15+10) w większości będące kryształami wieloskładnikowymi. Otrzymanie tak licznych danych strukturalnych związków inkluzyjnych umożliwiło systematyczną analizę zmienności struktury gospodarza, analizę geometrii przestrzeni zajmowanej przez cząsteczki gości oraz ogólnie obserwację wpływu oddziaływań międzycząsteczkowych na upakowanie w kryształach.

Badania solwatów i kokryształów rifampicyny doprowadziły do wielu osiągnięć szczegółowych. Doktorantka m.in. wyznaczyła strukturę polimorfu(I) rifampicyny i wykazała, że poniżej 230K zachodzi przemiana fazowa II rodzaju do fazy modulowanej. Dokonała również redeterminacji struktury pentahydratu rifampicyny. Po szczegółowej analizie geometrii związku w kryształach stwierdziła, że w tym przypadku rifampicyna nie występuje w formie fenolanowej lecz w formie jonu obojnaczego (z deprotonowaną grupą hydroksylową O8 i protonowanym atomem azotu N40). Doniesienie na temat struktury RIF-5 oraz wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu zostało ogłoszone w *Acta Crystallographica C*. Kolejne dwie struktury RIF-2 i RIF-6 opublikowano w *Organic & Biomolecular Chemistry*.

Na uznanie zasługuje szczegółowa analiza preferencji konformacyjnej rifampicynu. Do porównania kątów torsyjnych w mgr Barbara Wicher zastosowała statystykę kołową, uzyskując obiektywne kryterium do klasyfikacji struktur. Analizę porównawczą efektywnych podukładów cząsteczkowych wykonała *m.in.* poprzez wyznaczenie ich symetrii, opisywanej w symbolice grup prętowych (dla układów kolumnowych) lub grup warstwowych (dla układów warstwowych). Ten rodzaj analizy świadczy o doskonałym opanowaniu warsztatu krystalograficznego i o dojrzałości naukowej Kandydatki na stopień doktora.

Drugi nurt badań obejmował krystalochemię gossypolu. Wszystkie kryształy zawierające gossypol należały do V typu strukturalnego a poszczególne grupy izostrukturalne V_a - V_g różniły się grupą przestrzenną oraz stosunkiem liczbowym cząsteczek gospodarza do gościa. Do tej pory w obrębie typu V znane były tylko trzy grupy izostrukturalne: V_a do V_c . W swoich badaniach mgr Barbara Wicher otrzymała kryształy, które miały niespotykane dotąd stosunki stechiometryczne, co wymagało zdefiniowania czterech nowych grup izostrukturalnych V_d - V_g (4:1 w $P2_1/c$, 4:4:1 w $P\bar{1}$, 4:4:1 w $P2_1/c$ i 1:2 w $P\bar{1}$). Pozostało tylko opublikowanie tych wyników pracy doktorskiej w formie pełnego artykułu naukowego. Dodajmy, że w celu ułatwienia porównania podstruktur cząsteczkowych i zapewnienia jednakowego położenia kolumn asocjatorów gossypolu w przestrzeni Autorka dokonywała transformacji standardowego układu współrzędnych w kryształach do układów niestandardowych. Pozwoliło to na ujednoczenie projekcji badanych związków inkluzyjnych, przypisanie symetrii grup prętowych do asocjatorów (w grupach strukturalnych V_a i V_b - V_g , odpowiednio: $P2_1/c$ i $P\bar{1}$) i ocenę symetrii luk, zajmowanych przez cząsteczki gościa. Dodatkowo pani mgr Barbara Wicher pokazała jakie przemieszczenia asocjatorów kolumnowych są konieczne aby przejść od jednego typu struktury do kolejnego i jak wpływa to na objętość i polarność tworzonych luk czy wreszcie na stosunek ilościowy cząsteczek gospodarza i gościa (jednego lub dwóch). Doktorantka zarysowała również możliwości rozwoju badań trwałości otrzymanych kryształów wieloskładnikowych metodami analizy termicznej w połączeniu z analizą struktur.

Trzeci nurt badań dotyczył struktury kryształów zawierających kwas glicyretynowy. Pani mgr Barbara Wicher uzyskała zarówno nową odmianę polimorficzną samego kwasu jak i sześć nowych kryształów wieloskładnikowych. Do opis wyników badań Autorka stosuje zarówno analizę konformacji pierścieni z wykorzystaniem parametrów Cremera i Popla jak i notację wiązań wodorowych w symbolice grafów oraz teorię symetrii grup warstwowych, co świadczy o biegłości w posługiwaniu się różnorodnymi metodami krystalochemii.

Autorka stwierdziła, że w polimorfie P1 znajdują się dwie grupy praktycznie identycznych asocjatorów opartych związanymi oddziaływaniami grup COOH – OH, motyw R4,4(12). W strukturze polimorfu C2 występują dwie symetrycznie niezależne cząsteczki. Oprócz analogicznych motywów opartych na cząsteczkach oznaczonych jako B występują inne asocjaty, w których występują cząsteczki A. W obrębie tych drugich asocjatorów w wiązania wodorowe zaangażowana jest grupa ketonowa O11A (jako akceptor) i grupa hydroksylowa O3A. Mimo, że oba asocjaty wykazują symetrię warstwową $c121$, te ostatnie nie są odpowiednikami podstruktur z polimorfu P1, co wyjaśnia występowanie polimorfizmu. Barbara Wicher badała również wpływ rozpuszczalnika na tworzenie poszczególnych odmian polimorficznych oraz przeprowadzono analizę krzywych DTA. Zwykle z roztworu otrzymywano formę trójskośną. Praca zawiera również szczegółowy opis otrzymanych kryształów wieloskładnikowych.

Godnym podkreślenia jest fakt, że struktury wyznaczone przez Doktorantkę nie były trywialne. Otrzymywała kryształy jedno-, dwu- lub trójskładnikowe o zmiennym stosunku cząsteczek gospodarza i gościa (czasem określanym jako ułamek dziesiąty). Większość, bo 28 spośród 43 wyznaczonych struktur zawierała nieuporządkowania strukturalne cząsteczek w dwóch lub trzech pozycjach lub w pozycjach szczególnych (np. RIF-5 czy GSP-7,8,9 i 11). W kilku przypadkach obserwowano występowanie zblźniaczenia a w kilku stwierdzono tworzenie struktur modulowanych (współmiernie, bądź niewspółmiernie). Prawidłowy sposób interpretacji danych dyfrakcyjnych pomimo tych trudności świadczy o dojrzałości naukowej i dobrym poziomie wiedzy krystalograficznej.

Wypełniając obowiązki recenzenta zauważyłem drobne nieściśności i punkty dyskusyjne, które nie umniejszają mojej wysokiej oceny całości pracy.

a) na stronie 90⁹ podano, że „następuje utrata dwóch cząsteczek wody”, podczas gdy we wzorze RIF-9 występuje jedna cząsteczka wody a komórka elementarna wykazuje $Z=4$. Pojawia się więc pytanie jaki przyjęto układ odniesienia: czy 2 cząsteczki H_2O na jedną cząsteczkę rifampicyny czy na jedną komórkę elementarną czy też przyjęto inny odnośnik

b) na stronie 103₁₃ jest odnośnik do Rys. 4.1.32 lecz tam zamiast RIF-17 jest tylko RIF-15.

c) dziwna jest kolejność struktur w tabeli 4.1.3., gdyż struktury RIF-14 do RIF-16 zostały umieszczone między RIF-7 a RIF-8. Czy miało to jakiś głębsze uzasadnienie?

d) klasyczne formatowanie symboli grup przestrzennych przewiduje czcionkę pochyłą dla wszystkich liter i krój prosty dla cyfr. Konwencja ta jest przestrzegana tylko w części Tabeli 4.1.3. co powoduje pewien dyskomfort u czytelnika, chociaż nie wpływa negatywnie na interpretację merytoryczną tych symboli.

Szczegółowe uwagi, dotyczące głównie nielicznych literówek, czy niewłaściwego kroju czcionki, przekazałem Doktorantce.

Wyniki otrzymane przez mgr Barbarę Wicher wnoszą wiele nowych informacji do wiedzy na temat krystalochemii rifampicyny, gossypolu i kwasu glicyretynowego. Co więcej, zgromadzone dane strukturalne nie są jeszcze w pełni wykorzystane i mogą posłużyć jako materiał do opracowania jeszcze kilku dalszych publikacji. Warto dodać, że oprócz dwóch prac bazujących na pracy doktorskiej, mgr Barbara Wicher jest współautorką dalszych 14 publikacji z listy filadelfijskiej. Według bazy Web of Knowledge obecny (10 VI 2013) indeks Hirscha Kandydatki wynosi 3.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca spełnia ustawowe wymagania stawiane dla prac doktorskich (Dz. U. z 2006 roku Nr 65, poz. 595; z 2005 r. Nr 164, poz. 1365 oraz §5.1 Rozporządzenia MEN i S z dnia 15.01.2004) oraz wymagania zwyczajowo stawiane tego typu pracom w środowisku akademickim. Praca zawiera oryginalne rozwiązanie problemów naukowych, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Autorki w zakresie chemii i krystalografii i świadczy o umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych, zwłaszcza w zakresie krystalochemii i inżynierii kryształu.

Wnoszę zatem o dopuszczenie mgr Barbary Wicher do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na solidność wykonanych badań i wyjątkowo wysoki poziom przedstawionej pracy stawiam wniosek o wyróżnienie tej rozprawy.

7. AMi