



Warszawa, 23 listopada 2022 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani Mgr Kingi Roszak

pt. „Wysokociśnieniowa krystalizacja i struktura racematów”

Praca doktorska Pani Mgr Kingi Roszak została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, w Zakładzie Chemii Materiałów pod kierunkiem prof. dr. hab. Andrzeja Katrusiaka. Promotorem pomocniczym była dr Anna Olejniczak. Badania opisane w rozprawie wpisują się w rozwijaną od wielu lat w zespole prof. Katrusiaka tematykę określania struktury krystalicznej związków organicznych pod zwiększonym ciśnieniem, a w szczególności są kontynuacją prób rozdziału mieszanin racemicznych na enancjomery w wyniku krystalizacji pod zwiększonym ciśnieniem. Celem pracy doktorskiej było określenie wpływu wysokiego ciśnienia na sposób krystalizacji mieszanin racemicznych pięciu wybranych związków chiralnych jako kryształów racemicznych lub konglomeratów enancjomorfów. Celem pobocznym pracy było uzyskanie wysokociśnieniowych danych strukturalnych dotyczących badanych związków. Przebadanymi substancjami były ibuprofen, 1,1'-binaftyl, dwuwodny asparaginian cynku, mentol i jednowodny wodorowinian sodu. Wśród związków wybranych do badań znalazły się zarówno związki posiadające asymetryczne atomy węgla jak i jedna substancja wykazująca chiralność osiową. Badania opisane w pracy są przykładem tego, że badania rentgenograficzne mogą być podstawą rozważań termodynamicznych. Na wstępie warto zauważyć, że jedna z prac (artykuł **A**) została wykonana w ramach grantu Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (TEAM 2009-4/6) a inna (artykuł **C**) grantu Narodowego Centrum Nauki (2015/19/B/ST5/00262).

Rozprawa doktorska została przedstawiona jako zbiór 3 artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym opatrzone komentarzem (artykuły **A-C**). Do pracy dołączono manuskrypty dwóch artykułów złożonych do publikacji i znajdujących się obecnie w recenzji (manuskrypty **D** i **E**). Komentarz do zbioru artykułów składa się z czterech rozdziałów zatytułowanych Wprowadzenie, Metodyka badań, Wyniki badań i dyskusja oraz Podsumowanie.

Pani Mgr Kinga Roszak we wprowadzeniu przedstawiła zwięźle na czym polega izomeria optyczna oraz przedstawiła jej znaczenie w biologii, w chemii i przemyśle farmaceutycznym. Na-

stępnie zaprezentowała regułę Wallacha, która była punktem wyjścia przedstawionych w rozprawie badań. Wallach stwierdził, porównując gęstości par racematów i enancjomorfów, że racematy wykazują w fazie stałej wyższą gęstość niż enancjomorfy. Wallach znalazł w swojej małej próbie ośmiu związków wyjątek od tej reguły i z upływem czasu odstępstw znajdowano coraz więcej. Najprawdopodobniej reguła ta wynika z błędu polegającego na porównywaniu tylko tych związków, które wykazują preferencję krystalizacji jako racematy. Niemniej jednak można oczekiwać, że w przypadku związków, które nie podlegają regule Wallacha, zwiększone ciśnienie będzie sprzyjać spontanicznemu rozdziałowi racematów na konglomeraty enancjomorfów. W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawiła metodykę swoich badań i przeszła do opisu ich wyników oraz dyskusji.

W artykule **A** przedstawione zostały wyniki badań racemicznego ibuprofenu. Został on przekryształizowany pod zwiększonym ciśnieniem z szeregu rozpuszczalników chiralnych oraz achiralnych z dodatkiem chiralnych substancji takich jak *D*-glukoza, czy kwas (*S*)-migdałowy. We wszystkich przypadkach otrzymano racemiczną odmianę polimorficzną ibuprofenu – próby rozdziału ibuprofenu na enancjomery oraz próby otrzymania kokryształów z chiralnymi koformerami zakończyły się niepowodzeniem. Struktura krystaliczna racemicznego ibuprofenu została wyznaczona w temperaturze pokojowej pod wysokimi ciśnieniami do 4 GPa oraz pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturach obniżonych do 100 K. Stwierdzono, że ibuprofen nie ulega przemianom polimorficznym w przebadanym zakresie ciśnienia i temperatury. Zmiany strukturalne w funkcji temperatury i ciśnienia zostały szczegółowo przeanalizowane. W szczególności Doktorantka przebadła wpływ ciśnienia i temperatury na międzycząsteczkowe wiązania wodorowe O–H \cdots O występujące pomiędzy grupami karboksylowymi. Pani Mgr Roszak wykazała, że pomimo zmniejszania się odległości O \cdots O wraz ze wzrostem ciśnienia atomy wodoru grup karboksylowych nie wykazują tendencji do nieporządku. Doktorantka podsumowała tę pracę stwierdzeniem, że rozdział racemicznego ibuprofenu na enancjomery pod zwiększonym ciśnieniem wydaje się mało prawdopodobny, ze względu na to, że pod racemat wykazuje wyższą gęstość od enancjomerów pod ciśnieniem atmosferycznym i, żeby taki rozdział był możliwy, enancjomery musiałyby ulegać bardzo silnej kompresji monotonicznej lub ulegać przemianie fazowej powiązanej ze znaczną redukcją objętości. Artykuł **A** ukazał się w czasopiśmie *Crystal Growth & Design* w roku 2015 (IF = 4,891 wg roku publikacji tutaj i niżej).

W pracy **B** Pani Mgr Roszak przebadła szczegółowo zależność temperatury spontanicznego rozdziału enancjomerów 1,1'-binaftylu od ciśnienia oraz wyznaczyła struktury krystaliczne racemicznego 1,1'-binaftylu i jednego z jego enancjomerów pod zwiększonym ciśnieniem do ok. 3 GPa. Związek ten spełnia regułę Wallacha i jest bardzo ciekawy ze względu na to, że różnica objętości molowej kryształów enancjomerów i racematu pod ciśnieniem atmosferycznym jest wyjątkowo wysoka i stanowi około 9% objętości molowej racematu. Zarówno racemat jak i enancjomer

ulegają monotonicznej kompresji przynajmniej do ciśnienia 3 GPa, a ich ściśliwość jest zbliżona, przez co różnica objętości molowych jest w przybliżeniu stała w tym zakresie ciśnień. W celu określenia zależności temperatury spontanicznego rozdziału enancjomerów od ciśnienia Pani Mgr Kinga Roszak wykonała serię rekrystalizacji 1,1'-binaftyłu w komorze ciśnieniowej. Rozróżnienie kryształów racematu od enancjomerów było możliwe pod mikroskopem optycznym, ponieważ racemat krystalizował w postaci płytek istotnie różniących się od podwójnych piramid tetragonalnych, w postaci których krystalizowały enancjomery. Określenie temperatury spontanicznego rozdziału enancjomerów w fazie stałej pozwala na określenie zależności temperaturowej i ciśnieniowej zerowania się różnicy energii Gibbsa racematu i enancjomerów. Zachowanie 1,1'-binaftyłu przypomina występowanie tzw. ukrytych odmian polimorficznych. Kompresja racemicznego związku oraz jego enancjomerów nie prowadzi do przemian pomiędzy nimi zachodzących w fazie stałej, a do zajścia przemiany konieczna jest rekrystalizacja. Kompresja kryształów racematu oraz enancjomerów wywiera znikomy wpływ na wartość kątów dwuściennych między płaszczyznami naftalenowymi, co wskazuje na stabilizację konformacji cząsteczek tego związku przez słabe oddziaływania międzycząsteczkowe C–H... π występujące w fazie stałej. Z tego powodu zmiana konformacji cząsteczek w fazie stałej jest mało prawdopodobna i do 3 GPa nie została zaobserwowana przemiana enancjomerów w racemat zachodząca w fazie stałej, pomimo zdecydowanie niższej gęstości kryształów enancjomorfów. Takie przekształcenie możliwe jest dopiero po rozpuszczeniu lub roztopieniu kryształów enancjomerów i ich rekrystalizacji. Praca **B** została opublikowana w czasopiśmie *Physical Chemistry Chemical Physics* (IF = 3,567) w roku 2018.

W artykule **C** Pani Mgr Kinga Roszak przedstawiła badania dihydratu i seskwihydratu racemicznego asparagianu cynku. Dihydrat krystalizuje z roztworów wodnych pod ciśnieniem niższym niż 50 MPa, a powyżej tego ciśnienia z roztworów wodnych wypada seskwihydrat. Kryształy dihydratu asparagianu cynku pozostawione na powietrzu ulegają powolnemu odwodnieniu do seskwihydratu. Struktury krystaliczne obu hydratów są ze sobą ściśle powiązane. Kationy cynku i aniony asparagianowe tworzą łańcuchy $ZnAsp_2$, w których kationy połączone są przez podwójne mostki anionowe. Cząsteczki wody zajmują miejsca w lukach pomiędzy łańcuchami i są powiązane z łańcuchami przez wiązania wodorowe O–H...O i N–H...O. Cząsteczki wody nie tworzą wiązań z kationami Zn^{2+} . Dihydrat ulega monotonicznej kompresji w zakresie ciśnień do 4 GPa, a seskwihydrat ulega izostrukturnej przemianie fazowej pod ciśnieniem 0,8 GPa związanej z zapadaniem się luk występujących w jego strukturze krystalicznej. W przypadku dihydratu analogiczna przemiana polimorficzna nie zachodzi poniżej 4 GPa, ponieważ luki występujące w strukturze seskwihydratu są w dihydracie częściowo wypełnione cząsteczkami wody. Żadna z prób rekrystalizacji hydratów racemicznego asparagianu cynku nie doprowadziła do rozdzielenia enancjomerów. Praca **C** została opublikowana w czasopiśmie *Acta Crystallographica Section B* (IF = 2,266) w roku 2020.

Wyniki badań mentolu i monohydratu wodorowinianu sodu zostały opisane w dwóch manuskryptach, które znajdują się obecnie na etapie recenzji i nie zostały jeszcze przyjęte do druku. Nie mają one przypisanych identyfikatorów elektronicznych DOI i nie mogą ich uznać za opublikowane prace wchodzące w skład zbioru artykułów stanowiących rozprawę doktorską. Mimo to przedstawię krótko wyniki badań, które zostały w nich opisane. Niestety do manuskryptów nie zostały dołączone materiały uzupełniające (ang. *supporting information*), co utrudnia odbiór i ocenę tych prac.

W manuskrypcie **D** Pani Mgr Kinga Roszak przedstawiła wyniki badań racematu mentolu, a w przewodniku po pracach również enancjomeru mentolu. Zarówno *S*-mentol jak i racemat mentolu ulegają monotonicznej kompresji przynajmniej do 2,5 GPa. Co ciekawe, rekrytalizacja racematu pod ciśnieniami poniżej 0,4 GPa prowadzi do otrzymania tej samej formy krystalicznej racematu (forma α), natomiast rekrytalizacja powyżej tego ciśnienia prowadzi do innej odmiany racematu (forma β), która pod ciśnieniami wyższymi niż 0,4 GPa wykazuje mniejszą gęstość niż forma α trwała pod ciśnieniem atmosferycznym. Odmiany α i β racematu mają podobne struktury krystaliczne, ale polimorf β jest mniej ściśliwy niż polimorf α . Trwały pod ciśnieniem atmosferycznym polimorf α wykazuje pod tym ciśnieniem niższą gęstość niż forma β , ale już powyżej 0,4 GPa jego gęstość jest wyższa niż gęstość polimorfu wysokociśnieniowego β . W obu formach krystalicznych racematu występują powiązane przez wiązania wodorowe O–H \cdots O łańcuchy cząsteczek mentolu o symetrii grupy przętowej $p\bar{1}$. W ich skład wchodzi wszystkie trzy cząsteczki znajdujące się w motywie asymetrycznym. Pomimo ścisłego związku między strukturami obu odmian racemicznego mentolu Pani Mgr Kinga Roszak nie zaobserwowała w żadnym ze swoich eksperymentów przemiany jednej formy w drugą zachodzącej w fazie stałej – do takiej transformacji konieczne było stopienie lub rozpuszczenie kryształów i ich rekrytalizacja. W manuskrypcie pracy przeanalizowane są zależności funkcji termodynamicznych obu polimorfów. W strukturze krystalicznej enancjomeru mentolu również obecne są łańcuchy cząsteczek powiązane przez wiązania wodorowe O–H \cdots O, a ściśliwość kryształów enancjomerów jest większa od ściśliwości obu odmian racematu. Najciekawszym wynikiem przedstawionym w tej pracy jest to, że polimorf β w obszarze stabilności cechuje się niższą gęstością niż odmiana α . Manuskrypt **D** został złożony w czasopiśmie *IUCrJ*.

W manuskrypcie **E** Doktorantka przedstawiła wyniki swoich badań dotyczących jednowodnego wodorowinianu sodu. Racemat tego związku tworzy dwie odmiany polimorficzne, które wykazują niższą gęstość niż enancjomorfy pod ciśnieniami niższymi niż 1,5 GPa, co jest niezgodne z regułą Wallacha. W pracy wykazano, że mniejsza gęstość obu odmian racematu niż odmiany enancjomorficznej wynika z obecności w ich strukturze silniejszych wiązań wodorowych, które wymuszają mniej gęste upakowanie drobin w fazie stałej. Z tego względu wkład energetyczny pochodzący od wiązań wodorowych i oddziaływań jonowych do energii wewnętrznej korzystny dla struktur odmian racematu przeważa nad niekorzystną dla tych odmian składową pracę objętościowej. Manu-

skrypt E został wysłany do czasopisma *Chemical Communications*.

Moja ocena merytoryczna wyników badań przedstawionych przez Panią Mgr Kingę Roszak jest wysoka. Doktorantka podjęła próbę rozwiązania ciekawego i istotnego problemu badawczego, co doprowadziło do otrzymania interesujących wyników. Sposób ich prezentacji mógłby być jednak zdecydowanie lepszy. Odniosłem wrażenie, że komentarz do cyklu publikacji został napisany pośpiesznie i niestarannie. W tekście komentarza znajdują się liczne literówki, błędy językowe i edytorskie oraz błędy nomenklaturowe. Niektóre z nich przytaczam poniżej:

nr strony	opis błędu lub cytaty fragmentu tekstu zawierającego błąd
-	w tekście komentarza Doktorantka stosowała kropkę jako separator dziesiętny pomimo tego, że w języku polskim znakiem dziesiętnym jest przecinek
-	związek oznaczony jako $\text{NaTa}\cdot\text{H}_2\text{O}$ jest monohydratem wodorowinianu sodu, a nie monohydratem winianu sodu
-	Doktorantka używała znaku myślnika zamiast znaku minus: na str. 4 w nagłówku Tabeli 1.2 „Gęstość (gcm^{-1})”, na str. 16 w kodzie symetrii, na str. 33 w oznaczeniu ładunku anionu wodorowinianowego i na str. 35 w wyrażeniu na zmianę funkcji Gibbsa.
3	„aktywność rakotwórcza może być związane”, „zaliczamy u kierowane”, „przewidywanie trybu krystalizacji substratów racemicznych”
6	„Wewnątrz otworu zamknięte koletami kowadeł diamentowych powstaje komora wysokociśnieniowa, wypełniana materiałem przenoszącym ciśnienie, tzw. ciecz hydrostatyczną”
11	„spekrometeu”
12	„oprogramowanie sterujące pracę dyfraktometrów” „dla atomów nie wodorowych”
13	„jako produkt syntezy kwasu <i>R</i> -winowego i wodnego roztworu wodorotlenku sodu”, „Analogiczna synteza bezwodnego kwasu <i>RS</i> -winowego i wodorotlenku sodu”
14	„Formę otrzymanych monokryształów określałam na podstawie ich morfologii oraz za pomocą rentgenowskich pomiarów dyfrakcyjnych.”
15/16	„wiązananie C-O1 pozostaje dłuższe o około 0.08 Å niż wiązanie 15C-O2 we wszystkich zakresach mierzonego ciśnienia”
16	oznaczenie operacji symetrii ⁱ nie zostało wyjaśnione
17	„8° dla”, „destabilizuje połączenia”, „wynikają głównie ze zmian w oddziaływań międzycząsteczkowych”, „Wyniki tych krystalizacji wysokociśnieniowych kierunki zmian strukturalnych”
18	„w gęstrzą odmianę”
19	„W całym tym zakresie ciśnienia zachowane są fazy atmosferyczne” – żargon, „symbole wykresu”

- 20 porównanie zależności odległości C...H na wykresach (b) i (d) na rysunku 3.2.2. byłoby łatwiejsze, gdyby na obu wykresach została zastosowana taka sama skala podobnie jak na wykresach (a) i (c)
- 20 „enanacjomery”
- 22 „Cynk z *RS*-asparaginianem tworzy kompleks”
- 24 „zapadają się przy wzroście”, „podtrzymywane są przez zwiększona zawartość wody”, „Wynik ten jest zgodny z dotychczasowym wpływem ciśnienia na inne racemiczne mieszaniny enancjomerów”
- 25 „Etapy otrzymania monokryształu”
- 26 „bardziej lżejsza”, „Wyniki te wydawały się tym bardziej dziwne, że struktury obu polimorfów *RS*-mentolu wydawały się bardzo podobne”
- 27 „grup hydroksylowych [*niepotrzebny początek nowej linii*] są”
- 28 „Pary wiązań wodorowych łączące cząsteczki *S*-mentolu zaznaczone są na niebiesko, a te pomiędzy cząsteczkami *S*-mentolu na żółto.”, brak jest wprowadzenia pod rysunkiem 3.4.4 mówiącego o tym, że w tym akapicie dyskutowana jest struktura enancjomeru mentolu
- 29 podpis rysunku 3.4.6: „(kody operacji symetrii w tekście)” – nie znalazłem tych kodów w tekście komentarza
- 30 „Badana kryształów”
- 32 „enanacjomer”
- 35 „w przypadku rozdziału enancjomerów dochodzi dodatkowy niekorzystny energetycznie dla tego rozdziału składowa $RT\ln 2$ ”
- 90 w równaniach (3), (4) i (5) powinno być $-0.5\beta p^2 V$, a nie $+0.5\beta p^2 V$; w równaniu (4) brakuje składnika $V_D^0 p$

Z obowiązku recenzenta wymieniałem liczne błędy językowe i edytorskie, które zauważyłem podczas lektury rozprawy. Nie obniżają one wartości merytorycznej pracy, ale zdecydowanie utrudniają jej czytanie. Podczas publicznej obrony rozprawy doktorskiej chciałbym natomiast przedyskutować z Panią Mgr Kingą Roszak następujące zagadnienia merytoryczne. Niektóre z nich mają charakter uwag krytycznych, a inne wynikają z mojej ciekawości:

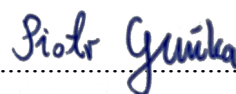
- Co Doktorantka rozumie przez następujące pojęcia: „osie naturalne” (str. 2), „naturalne grupy przestrzenne” (str. 3), „chiralność rotacyjna” (str. 2, 18)?
- Dlaczego Doktorantka w komentarzu praktycznie w ogóle nie przedstawia rozważań termodynamicznych, które opisane są w artykułach włączonych do zbioru publikacji stanowiącego podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora?

- Czy roztwory *RS*-ibuprofenu, glukozy i etanolu oraz *RS*-ibuprofenu, kwasu *S*-migdałowego i etanolu były mieszane w stosunku objętościowym 1:1:1 (str. 15 w rozprawie i str. 1513 w artykule **A**)? Jeśli tak, to w jaki sposób odmierzano objętość *RS*-ibuprofenu i kwasu *S*-migdałowego?
- Na czym polega sprzężenie atomów wodoru, o którym Doktorantka napisała na stronie 16: „Zaobserwowałam także, iż atom wodoru znajdujący się przy grupie karboksylowej nie tylko tworzy silne wiązania wodorowe, ale jest sprzężony z atomem wodoru tworzącym wiązanie w przeciwległej cząsteczce”?
- Na podstawie jakich kątów był określany kąt skośności *s* (str. 16: „Na podstawie wartości kątów C⁹-O²-O¹-H¹ i C⁹ⁱ-O²ⁱ-O¹ⁱ-H¹ⁱ (kod symetrii $i=1-x,-y,1-z$) określono tak zwany kąt skośności *s*”)
- Czy Doktorantka wie albo sprawdzała, jak bardzo zmienia się ciśnienie w komorze diamentowej podczas jej ogrzewania opalarką? Ciekawi mnie to w kontekście wyznaczania temperatury preferencji tworzenia racematu i enancjomorfów przez 1,1'-binaftyl.
- Co dokładnie oznaczają symbole prim i bis w sekwencji A''B''C''CBAA'B'C' (str. 26: „W *RS*-mentolu układają się w sekwencji A''B''C''CBAA'B'C' (symbole prim i bis oznaczają translacje $\pm[100]$). Sekwencje cząsteczek ABC mają tę samą chiralność, a centra inwersji między cząsteczkami A'A i CC'' odwracają chiralność sąsiednich sekwencji (rysunek 3.4.4).”
- Czym różnią się wiązania koordynacyjne od wiązań kowalencyjnych spolaryzowanych (podpis rysunku 3.5.2 na str. 34)?
- Struktura krystaliczna jednego z enancjomerów mentolu, została opisana w rozprawie, ale nie została omówiona w manuskrypcie **D**. Dlaczego?

Według przedstawionych mi oświadczeń współautorów prac **A-C** indywidualny wkład Pani Mgr Kinga Roszak w powstanie tego zbioru artykułów polegał na wykonaniu wszystkich eksperymentów krystalizacji pod zwiększonym ciśnieniem oraz pomiarów dyfrakcyjnych. Świadczy to o wysokich umiejętnościach eksperymentatorskich i krystalograficznych Doktorantki. Pani Mgr Kinga Roszak opracowywała otrzymane dane i pisała manuskrypty artykułów. Uważam, że przedstawione w zbiorze artykułów wyniki badań strukturalnych wskazują, że Pani Mgr Kinga Roszak jest w stanie prowadzić samodzielnie badania naukowe. Za największe osiągnięcie naukowe Pani Mgr Kingi Roszak uważam wyznaczenie diagramu preferencyjnego krystalizacji 1,1'-binaftylu jako racematu lub konglomeratu enancjomorfów.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona przez Panią Mgr Kingę Roszak rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje jej ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie nauk chemicznych oraz jej umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy na-

ukowej. Przedstawione wyżej uwagi krytyczne nie umniejszają mojej wysokiej opinii o wartości merytorycznej przedstawionej rozprawy. Tym samym rozprawa spełnia wymagania określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 poz. 595 z późn. zm.) oraz w art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. - Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1669 z późn. zm.). Dlatego wnoszę o jej przyjęcie oraz o dopuszczenie Pani Mgr Kingi Roszak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



.....
Piotr Guńka