



---

Dr hab. inż. Izabela Madura, prof. PW  
Katedra Chemii Nieorganicznej  
Email: izabela.madura@pw.edu.pl

Warszawa, 02 października 2023 r

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr **Mateusza Rafała Gołdyna**

p.t. KOKRYSZTAŁY ALKALOIDÓW PURYNOWYCH –  
TEOBROMINY, TEOFILINY ORAZ KOFEINY

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Mateusza Gołdyna została przygotowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem dr hab. Elżbiety Bartoszak-Adamskiej, prof. UAM. Przedmiotem rozprawy doktorskiej było opracowanie metod syntezy oraz charakterystyka strukturalna i fizykochemiczna zaprojektowanych układów wieloskładnikowych wymienionych w tytule alkaloidów.

Praca jest w formie spójnego tematycznie cyklu 4 artykułów naukowych opublikowanych w bardzo dobrych czasopismach krystalograficznych (2 w *CrystEngComm*, oraz po jednym w *Crystal Growth & Design* i *Acta Crystallographica Section C*.) Na podkreślenie zasługuje bardzo duży udział doktoranta w powstanie tych prac (70-85%) potwierdzony oświadczeniami współautorów oraz fakt, że jest w nich autorem korespondencyjnym. Badania przedstawione w pracy były objęte finansowaniem z projektu *ChemInter* ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach programu POWER. Dodatkowo, na prowadzenie badań opisanych w pracy mgr Gołdyn otrzymał finansowanie z projektu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza UAM oraz grantu Preludium NCN. W obu projektach pełnił rolę kierownika.

Od strony formalnej, rozprawę doktorską mgr Mateusza Gołdyna stanowi 50 stronicowe opracowanie zawierające 31 rysunków i schematów oraz 18 tabel, a bibliografia liczy 170 pozycji literaturowych. W pracy znalazły się również streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów stosowanych w pracy,



kopie publikacji oraz opublikowanych materiałów dodatkowych. Załączone zostały kopie oświadczeń wszystkich współautorów oraz życiorys naukowy Doktoranta. Jedynym utrudnieniem z jakim zmierzyłam się jako recenzentka było brak aktualnych nazw rekordów w bazie danych *Cambridge Structural Database* (CSD) dla 18 opisywanych struktur krystalicznych, co utrudniło proste znalezienie odpowiednich plików CIF, np. w programie *Mercury*. Praca została starannie przygotowana od strony redakcyjnej. Zauważyłam jedynie drobne błędy, np. powtórzenie odnośnika 130 i 133. Język rozprawy jest poprawny, chociaż niektóre fragmenty mają składnię bardziej angielską niż polską. Na szczęście te drobne uchybienia nie wpływają na czytelność tekstu i jego zrozumienie.

Dysertację otwiera jednostronicowe przedstawienie celu pracy. Nie zgodzę się, że głównym celem tych badań była jedynie synteza danych układów. Zabrakło mi tu jasno sformowanego problemu badawczego, którego rozwiązanie, zgodnie z Ustawą, powinno być przedmiotem rozprawy. Dobrze, że Doktorant wymienił etapy prowadzonych badań, z których można się domyśleć jakie istotne cele były przedmiotem tej pracy.

Od strony merytorycznej, rozdział zatytułowany „Przegląd Literaturowy” to 8-stronicowe, syntetyczne zaznajomienie czytelnika z najważniejszymi pojęciami omawianymi w pracy. Znalazły się tu wyjaśnienia pojęcia kokryształu i syntonu supramolekularnego oraz zasady doboru komponentów układów wieloskładnikowych. Autor skupił się przede wszystkim na układach o potencjalnych zastosowaniach w farmacji, zwracając uwagę na komponenty i rozpuszczalniki dopuszczane w krystalizacji substancji farmaceutycznie aktywne. Zwięźle przedstawiał metody otrzymywania kryształów wieloskładnikowych oraz pokrótce omówił właściwości lecznicze badanych alkaloidów. Mimo tego, że rozdział ten nie jest zbyt obszerny uważam, że Doktorant prezentuje bardzo dobrą wiedzę teoretyczną w tematyce podjętych przez niego badań.

Kolejna część pracy dotyczy omówienia wyników badań. Została ona podzielona na dwie części. Pierwsza dotyczy kokryształów teobrominy z wybranymi kwasami mono- i dihydroksybenzoesowymi. Związana jest z publikacjami oznaczonymi jako A1



(*Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties*), A2 (*Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as cofomers Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as cofomer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies*) oraz A4 (*Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as cofomer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies*). Trochę dziwi ta numeracja, gdyż kolejny podrozdział związany jest jedynie z publikacją A3, a obie publikacje (A3 i A4) ukazały się w 2021 roku. Niemniej jednak, w części pierwszej Doktorant przedstawia wyniki podjętych badań opisanych w trzech publikacjach jako całościowy problem. Omawia właściwości biologiczne wybranych kwasów hydroksybenzenowych oraz podkreśla ich rolę jako koformerów. Danych tych nie ma w wybranych pracach, co oczywiście jest tu zaletą w tak prezentowanej pracy doktorskiej. W tym rozdziale, w oparciu o analizę bazy danych CSD, uzasadniany jest również wybór teobrominy jako głównego obiektu badań. Zestawiono tu również dane  $pK_a$  wybranych kwasów, celem przewidywania czy dany układ będzie kokryształem czy raczej solą. Mgr Gołdyn odniósł się do doniesień literaturowych podobnych układów i na tej podstawie zaproponowała zastosowanie dwóch metod otrzymywania zaprojektowanych przez siebie układów wieloskładnikowych. Należy zwrócić uwagę, że prowadzone syntezy były wykonywane kilkakrotnie, często ze zmianą parametrów takich jak np. użyty rozpuszczalnik, a tok rozumowania miał na celu wskazanie czy dana metoda jest powtarzalna. Jest to bardzo ważny aspekt, szczególnie w badaniach nad kokryształami o znaczeniu praktycznym, a często pomijany. Zabrakło mi tu bardziej szczegółowej informacji o układach, które badano, ale dały wynik negatywny. Według mnie takie dane powinny być publikowane (np. w materiałach dodatkowych), dzięki czemu inni badacze mogą pominąć lub zmodyfikować warunki syntezy, a także mogą być informacją dla rozwijających się metod uczenia maszynowego, gdzie negatywne dane są niezbędne dla prawidłowego działania algorytmów. W niniejszej rozprawie doktorskiej podkreśliłoby natomiast ogrom włożonej przez Doktoranta pracy. Ciekawym aspektem jest analiza syntonów tworzonych przez teobrominę. Autor wyodrębnił 9 syntonów oraz ustalił ich częstość



występowania, nazwaną przez niego hierarchią syntonową (chyba lepiej byłoby używać tłumaczenia hierarchia syntonów). W publikacji A2, dodatkowo do takiej analizy włączono analogiczne układy dla kofeiny i teofiliny. W artykułach A1, A2 i A4 omówiono szczegółowo budowę krystaliczną 10 nowych układów wieloskładnikowych, ale nie zostały one ujęte w syntetycznym opisie. Nie uważam tego za błąd, aczkolwiek budzi niedosyt kwestia braku omówienia syntonów tworzonych przez inne oddziaływania niż mocne wiązania wodorowe i ewentualna próba ich systematyzacji. W opisie, znalazły się natomiast badania dotyczące rozpuszczalności i temperatury topnienia otrzymanych układów. Doktorant wyraźnie zaznaczył, że badania te przeprowadzali współautorzy publikacji i rozumiem, że miały dopełnić wymienione przez Autora etapy badań.

Druga część badań, opisanych w publikacji A3 (*Novel Purine Alkaloid Cocrystals with Trimesic and Hemimellitic Acids as Coformers: Synthetic Approach and Supramolecular Analysis*) dotyczyła tych samych alkaloidów, ale w połączeniu z dwoma izomerami kwasu benzenotrikarboksylowego. Odwrotnie jak w pierwszej części, tu wybór układu podyktowany był stosunkowo małą reprezentacją w bazie CSD układów kwasu hemimelitowego w porównaniu z popularnym kwasem trimezynowym. Zastanawia tylko brak analizy dla trzeciego izomeru, tj. kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (kwasu trimelitowego). Podobnie jak w części pierwszej, Doktorant przedstawia dane dotyczące projektowania układów oraz obszernie opisuje kwestię syntezy tych układów, szczególnie zastosowanie różnych stosunków stechiometrycznych komponentów. W tej publikacji, w materiałach dodatkowych znalazły się wszystkie ważne informacje pozwalające wskazać powtarzalność (bądź nie) zastosowanych metod. W toku badań Pan Mateusz scharakteryzował 8 monokryształów, w tym dwa wykazujące nieporządek w obszarze jednej z grup karboksylowych. O ile udokładnienie nieporządku jest właściwe, to przedstawienie go na rysunku 7a w publikacji A3 jest błędne (struktura TPH·TMSA·2H<sub>2</sub>O). Z kolei rysunek 9a w publikacji A3 pokazujący nieporządek w kryształach TBR·HMLA jest jak najbardziej prawidłowy, ale konkluzje dotyczące obserwowanego motywu supramolekularnego, nazwanego przez Doktoranta dimerem hydroksylowym, są błędne. Nie zgodzę się, że jest to „specjalny” aczkolwiek



mało reprezentowany w bazie CSD motyw. W analizie nie podano ile z takich układów wykazuje nieporządek w obszarze grupy karboksylowej? Czy na pewno symetria  $C_2$  syntonu jest właściwa (nie ma informacji o jakości analizowanych danych strukturalnych)? Cytowana przez Doktoranta praca dotycząca motywów tworzonych przez kwasy karboksylowe i grupy hydroksylowe (poz. 169 w literaturze) wskazuje, że takich układów w bazie nie ma, jeśli do analizy weźmiemy tylko struktury bez nieporządku. W otrzymanym przez Pana Mateusza układzie motywem jest typowy dimer kwasu karboksylowego wykazujący nieporządek. Niemniej jednak, analiza pozostałych syntonów jest jak najbardziej poprawna i wartościowa z punktu projektowania podobnych układów z ważnymi alkaloidami. Dodatkowymi wynikami, które zostały opisane w tej części pracy są badania rozpuszczalności otrzymanych układów (tu też zostały wyraźnie wskazane osoby wykonujące te pomiary). Cenne są uwagi, że kokryształizacja nie zawsze prowadzi do poprawy rozpuszczalności w porównaniu z substancją czystą.

Oprócz już wymienionych wyżej uwag mam prośbę do Doktoranta o wyjaśnienie podczas obrony następujących punktów:

- Co oznacza stwierdzenie „asocjacji warstwowej”: w zdaniu „...*należy wziąć pod uwagę tworzenie się oddziaływań jonowych, halogenowych i asocjacji warstwowej w synteżowanych kompleksach*” (str. 33)?
- Brak wyjaśnienia dlaczego badania próbek proszkowych prowadzono w temperaturze pokojowej a monokrystalicznych w 130-150 K? Uwaga recenzentki: na dyfraktogramach są refleksy a nie piki! (str. 44).
- Czy w odniesieniu do układów wieloskładnikowych tworzonych przez substancje organiczne zasadne jest używanie nazwy kompleks?

Zamieszczone powyżej uwagi nie mają wpływu na moją bardzo wysoką, pozytywną ocenę całości rozprawy, a także na bardzo wysokie kwalifikacje Doktoranta jako młodego naukowca.



W rozprawie doktorskiej mgr Mateusza Gołdyna za szczególne osiągnięcia należy uznać:

- Opracowanie powtarzalnych metod otrzymywania ponad 20 układów wieloskładnikowych dla teobrominy, kofeiny i teofiliny z odpowiednio dobranymi pochodnymi kwasu benzoowego;
- Zidentyfikowanie i klasyfikacja syntonów supramolekularnych tworzonych przez wiązania wodorowe w kryształach tytułowych alkaloidów.
- Przeanalizowanie częstości występowania wyróżnionych syntonów supramolekularnych w oparciu o wyniki własne i dane z bazy CSD i wskazanie ich hierarchii;
- Podjęcie badań pozwalających na określenie stabilności i rozpuszczalności otrzymanych kryształów wieloskładnikowych;
- Niewątpliwe wzbogacenie Bazy Danych Strukturalnych (CSD) o nowe dane krystalograficzne dla 18 układów wieloskładnikowych, szczególnie dla układów wieloskładnikowych teobrominy i kwasu hemimelitowego.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Mateusza Gołdyna zatytułowana „*Kokryształy alkaloidów purynowych - teobrominy, teofiliny oraz kofeiny*” spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.) i wnoszę o dopuszczenie mgr Mateusza Gołdyna do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom przedstawionej dysertacji i duży dorobek naukowy Doktoranta, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu o wyróżnienie niniejszej rozprawy (do recenzji dołączam uzasadnienie zgodnie z wymogami ustalonymi przez Radę Dyscypliny Naukowej).

*Izabela Madura*

Izabela Madura





Dr hab. inż. Izabela Madura, prof. PW  
Katedra Chemii Nieorganicznej  
Email: izabela.madura@pw.edu.pl

Warszawa, 02 października 2023 r

## WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE

rozprawy doktorskiej mgr **Mateusza Rafała Gołdyna**

p.t. KOKRYSZTAŁY ALKALOIDÓW PURYNOWYCH –  
TEOBROMINY, TEOFILINY ORAZ KOFEINY

Wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Wydziału Chemii UAM prośbę o rozważenie wyróżnienia przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej mgr Mateusza Gołdyna przygotowanej pod kierunkiem dr hab. Elżbiety Bartoszk-Adamskiej, prof. UAM.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej było opracowanie metod syntezy oraz charakterystyka strukturalna i fizykochemiczna zaprojektowanych układów wieloskładnikowych wymienionych w tytule alkaloidów. Układy takie są istotne z punktu widzenia, np. przemysłu farmaceutycznego. Uważam, że uzyskane wyniki opisane w rozprawie oraz cyklu spójnych tematycznie 4 artykułów naukowych opublikowanych w bardzo dobrych czasopismach krystalograficznych (2 w *CrystEngComm*, oraz po jednym w *Crystal Growth & Design* i *Acta Crystallographica Section C*.) są na bardzo wysokim poziomie, a Doktorant wykazał się dużymi umiejętnościami zarówno na etapie projektowania wybranych układów jak i opracowania powtarzalnych metod ich syntezy oraz ich charakteryzacji fizykochemicznej. Za wyróżniające się uważam zidentyfikowanie i określenie hierarchizacji syntonów supramolekularnych tworzonych przez wiązania wodorowe w kryształach tytułowych alkaloidów oraz skrupulatne przeanalizowanie 18 nowych układów wieloskładnikowych, szczególnie teobrominy i kwasu hemimelitowego. Badania prowadzone przez mgr Gołdyna były bardzo dobrze zaplanowane, przeprowadzone i opisane.



# Wydział Chemiczny

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

Na podkreślenie zasługuje bardzo duży udział doktoranta w powstanie tych prac (70-85%) potwierdzony oświadczeniami współautorów oraz fakt, że jest w nich autorem korespondencyjnym. Badania przedstawione w pracy były objęte finansowaniem z projektu *ChemInter* ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach programu POWER. Dodatkowo, na prowadzenie badań opisanych w pracy mgr Gołdyn otrzymał finansowanie z projektu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza UAM oraz grantu Preludium NCN. W obu projektach pełnił rolę kierownika. Oprócz 4 publikacji składających się na rozprawę, Pan Mateusz jest współautorem 7 innych publikacji, odbył dwa zagraniczne staże naukowe oraz prezentował swoje wyniki na 13 konferencjach. Jest bardzo aktywnym członkiem społeczności akademickiej oraz laureatem licznych nagród.

*Izabela Madura*

Izabela Madura