



**POLITECHNIKA  
GDAŃSKA**

WYDZIAŁ CHEMICZNY

Prof. dr hab. inż. Jarosław Chojnacki,  
Katedra Chemii Nieorganicznej,  
Wydział Chemiczny PG

Gdańsk, 31.08.2023 r.

*Recenzja rozprawy doktorskiej p.t.  
„Kokryształy alkaloidów purynowych – teobrominy, teofiliny oraz kofeiny”  
mgra Mateusza Rafała Gołdyna*

### **Ocena formalna**

W związku z prowadzonym przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Wydziału Chemii UAM postępowaniem doktorskim dla Pana magistra Mateusza Rafała Gołdyna otrzymałem do recenzji komplet wymaganych dokumentów, zgodny z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego Dz.U z dnia 20 lipca 2018 r., poz. 1668. Rozprawa jest przygotowana zgodnie z Art. 183.3 w formie spójnego tematycznie cyklu artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych. Cykl zawiera cztery publikacje, którym towarzyszy opis wyników w szerszym kontekście w postaci tekstu w języku polskim.

Manuskrypt rozprawy doktorskiej zawiera 192 numerowane strony i ma następujący układ. Dokument rozpoczynają podziękowania zarówno osobom fizycznym jak i sponsorom instytucjonalnym projektów, po których następują: spis treści, skrócone CV, spis dorobku naukowego i dalej, wymagane od strony formalnej (Art. 183.4 Ustawy), streszczenia pracy doktorskiej w języku polskim i angielskim. Część merytoryczną rozpoczyna sformułowanie celu pracy, po czym następuje zwarty przegląd literatury przedmiotu, obejmujący 8 stron. Na kolejnych 31 stronach zarezentowano opis wyników oraz przedstawiono pięciostronicowe podsumowanie badań. Pozostałą część dysertacji zajmuje spis literatury oraz kopie publikacji naukowych, których współautorem jest mgr Mateusz Gołdyn, a które stanowią podstawę prezentowanego osiągnięcia naukowego. Ostatnim elementem pracy są oświadczenia współautorów powyższych prac.

Celem tej recenzji jest ustalenie spełnienia kryteriów wymienionych w odpowiedniej Ustawie (Art. 183.1 oraz 183.2 stwierdza, że rozprawa doktorska „prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie albo dyscyplinach oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej” a jej przedmiotem jest „oryginalne rozwiązanie problemu naukowego...”). Jak już wspomniano, autor jako formę przedstawienia pracy wybrał „zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych”. Poniżej opisałem szczegółowo stopień spełnienia wyżej wymienionych kryteriów przez mgra Mateusza R. Gołdyna.

## Ocena merytoryczna

Opis literatury badanego zagadnienia jest wyważony i skoncentrowany na zagadnieniach związanych z tematem doktoratu i zawiera 171 pozycji literaturowych. W części tej opisano dokładnie definicje kokryształu/solvatu/soli razem z omówieniem istniejących niuansów w stosowaniu tych pojęć. Zwrócono uwagę na szczególną rolę kryształów wieloskładnikowych zawierających substancje aktywne farmaceutycznie (API) oraz na poszanowanie reguł zielonej chemii (m.in. przynależność substancji dodatkowych, tzw. koformatorów, do grup GRAS oraz EAFUS). Omówiono również metody otrzymywania kokryształów, metody ich badania oraz techniki stosowane w inżynierii kryształu do projektowania i przewidywania struktur powstających kokryształów. Przegląd literatury obejmuje również współczesne osiągnięcia, aż 27 cytowanych prac zostało opublikowane w latach 20-tych obecnego wieku. Tematyka podjęta w pracy doktorskiej jest istotna z punktu widzenia firm farmaceutycznych przy projektowaniu nowych formułacji leków dla znanych API a co ważniejsze w konsekwencji służy poprawie skuteczności preparatów leczniczych używanych do szeroko rozumianej ochrony zdrowia ludzkiego. Polepszenie właściwości fizykochemicznych leków zawierających znane API (zwiększenie ich biodostępności) współcześnie głównie odbywa się poprzez szukanie nowych form polimorficznych, hydratów i solwatów, soli z neutralnymi zdrowotnie przeciwionami lub kokryształów ze stałymi koformatorami. Praca Mateusza Gołdyna realizuje te ostatnie kierunki badań.

Pierwsza praca **A1**, opublikowana w CrystEngCom, zawiera opis badań kokryształów teobrominy z kwasami monohydroksybenzoesowymi, różniącymi się położeniem grupy OH w stosunku do grupy karboksylowej. Wybór teobrominy (API) jako obiektu badań był podyktowany głównie jej stosunkowo niską rozpuszczalnością w wodzie, co ograniczało możliwości stosowania jej w lekach. Ze względu na zasadowe właściwości tego związku jako dodatkowe składniki kokryształów (koformery) użyto kwasów monohydroksybenzoesowych, których zdolność do tworzenia kokryształów z podobnymi związkami tzn. kofeiną i teofiliną została potwierdzona już wcześniej. Otrzymywanie kryształów prowadzono dwoma metodami: przez powolne odparowanie rozpuszczalnika (tak łatwiej otrzymać monokryształy) lub mechanochemicznie poprzez mielenie składników w młynie kulowym, czasem z dodatkiem niewielkiej ilości rozpuszczalnika (tak otrzymuje się szybciej nowe fazy mikrokrystaliczne). Do monitorowania powstawania nowych faz zastosowano dyfrakcję proszkową a uzyskane materiały badano dalej metodami termogravimetrii oraz wyznaczano spektroskopowo ich rozpuszczalność w wodzie. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów w postaci monokryształicznej otrzymano kokryształy teobrominy z kwasem 2-hydroksybenzoesowym (salicylowym), 3-hydroksybenzoesowym oraz 4-hydroksybenzoesowym, z tym, że ten ostatni okazał się hydratem, czyli zawierał w sieci krystalicznej dodatkowo związaną wodę. Dalsze badania potwierdziły zakładany wzrost stężenia teobrominy rzędu 3-6 razy w roztworach uzyskanych z kokryształów w stosunku do roztworu wodnego czystej teobrominy. Wyznaczenie struktur krystalicznych pozwoliło na analizę wiązań niekowalencyjnych (w tym motywów wiązań wodorowych) występujących w ciele stałym. Największy wzrost rozpuszczalności ok. 6 razy uzyskuje się przy użyciu kwasu salicylowego (2HBA) jako koformera. W chwili pisania recenzji publikacja A1 była cytowana 5 razy.

Praca **A2** poświęcona jest badaniu kokryształów teobrominy z kwasami dihydroksybenzoesowymi. Wyznaczono struktury krystaliczne dla 5 kokryształów oraz jednego hydratu soli. W grupie neutralnych elektrycznie kokryształów rozpuszczalność teobrominy najskuteczniej podnosił kwas 3,5-dihydroksybenzoesowy 35DHBA (26,5 krotnie). Jeszcze lepszą rozpuszczalność (zysk około 100 krotny) zapewnia uwodniona sól kwasu 2,6-dihydroksybenzoesowego (TBR-H)<sup>+</sup>·(26DHBA)<sup>-</sup>·H<sub>2</sub>O. Sól tę w postaci bezwodnej otrzymano później również w pracy A4. Wartościową część tej publikacji stanowi szczegółowa analiza topologiczna grafów (motywów) wiązań wodorowych i propozycja ustalenia hierarchii znalezionych syntonów na podstawie częstości

ich występowania. Stwierdzono m.in. większą powszechność występowania homosyntonów teobromina-teobromina opartych o ugrupowanie amidowe z grupą karbonylową typu *exo*: typu A2 (nie A1), wśród heterosyntonów opartych o donorowe ugrupowanie NH pierścienia imidazolowego dominuje synton typu B1 w którym akceptorami są atomy tlenu grup hydroksylowych. Stwierdzono również, że tworzenie hydratów może być powodowane obecnością niewykorzystanych miejsc akceptorowych lub donorowych w bezwodnym kokryształe i potrzebą bilansu między liczbą dostępnych donorów i akceptorów wiązań wodorowych. W podsumowaniu czytamy również, że nie stwierdzono bezpośredniego związku kwasowości koformera, wyrażonej jako pKa, z rodzajem tworzonych syntonów. W chwili pisania recenzji publikacja A2 była cytowana 10 razy.

W pracy **A3** badano tworzenie kokryształów i soli trzech alkaloidów purynowych (teobrominy, teofiliny oraz kofeiny) z dwoma kwasami trikarboksylowymi: HMLA (benzeno-1,2,3-trikarboksylowym, hemimelitowym) oraz TMSA (benzeno-1,3,5-trikarboksylowym, trimezynowym). Kwas hemimelitowy, będący mocniejszym kwasem (pKa = 2,8), tworzy kryształy typu soli (uwodnionej) jedynie z najbardziej zasadową teofiliną. W pozostałych przypadkach nie następuje przeniesienie protonu i otrzymywano kokryształy, bądź ich hydraty. W sumie otrzymano osiem stałych substancji krystalicznych, dla których wykonano pełną rentgenowską analizę strukturalną. Co ciekawe, układ teofilina-kwas hemimelitowy tworzył albo kokryształy albo sól w zależności od warunków krystalizacji. Napotkane syntony supramolekularne podzielono w publikacji **A3** (oraz na rys 23 pracy doktorskiej) na trzy grupy: homosyntony alkaloid-alkaloid, heterosyntony alkaloid-kwas oraz niealkaloidowe homosyntony (lub heterosyntony) z udziałem grupowań karboksylowych. W obrębie badanych układów często otrzymywano kokryształy obniżające rozpuszczalność alkaloidu w wodzie. Obie pochodne kofeiny z wymienionymi koformerami HMLA i TMSA miały rozpuszczalność mniejszą niż czysta kofeina. W chwili pisania recenzji publikacja A3 była cytowana 7 razy.

W publikacji **A4**, wydanej przez Acta Crystallographica C, opisano tworzenie dwóch nowych krystalicznych soli w układzie kofeina, teobromina i kwas 2,6-dihydroksybenzoowy. Kwas ten jest mocnym kwasem (pKa = 1.29) ze względu na stabilizowanie powstałego anionu przez wewnętrzne wiązania wodorowe typu S(6). Stwierdzono, że obie sole można otrzymać trzema metodami: poprzez powolne odparowanie rozpuszczalnika, poprzez mielenie w młynie kulowym (mechanochemicznie) lub przez obróbkę zawiesiny substratów z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego. Przeniesienie protonu od kwasu do alkaloidu zostało, prócz analizy map Fouriera gęstości elektronowej, potwierdzone na podstawie zmiany geometrii pierścienia imidazolowego po sprotonowaniu oraz przez porównanie długości wiązań węgiel – tlen w grupie karboksylowej/karboksylanowej. Dla związków jonowych obniżeniu wartości kąta beta NCN w pierścieniu imidazolowym towarzyszyło zawsze wyrównanie (zbliżenie) długości wiązań C-O oraz brak maksimum gęstości elektronowej w pobliżu obu atomów tlenu. Dane krystalograficzne zostały wykorzystane do wykonania obliczeń kwantowych służących do charakterystyki syntonów kwas-alkaloid. Początkowy brak przeniesienia protonu w teoretycznych strukturach (w próżni) przypisano tworzeniu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Po uwzględnieniu w obliczeniach otoczenia wody uzyskano prawidłowy wynik w postaci soli z przeniesieniem protonu na atom azotu. Podobnie jak w poprzednich pracach wyznaczono również rozpuszczalność otrzymanych materiałów w wodzie. Okazało się, że sól bezwodna z kationem teobrominiowym jest gorzej rozpuszczalna od poprzednio otrzymanego hydratu. Sól zawierająca kation kofeinianowy jest 12 razy gorzej rozpuszczalna niż czysta kofeina. W chwili pisania recenzji publikacja A4 była cytowana jednokrotnie.

Na koniec warto dodać, że we wszystkich czterech pracach przedstawionych jako podstawa dysertacji doktorant Mateusz Gołdyn był autorem korespondencyjnym i miał wiodący udział w powstaniu pracy (minimum 70%). Pozostała część udziałów wynika z naturalnej współpracy z innymi pracownikami w zakresie pomiarów TGA i DSC, obliczeń kwantowych, czy pomiarów spektroskopowych UV-vis, czy FT-IR oraz opieki promotorskiej.

Uwagi krytyczne i zagadnienia do dyskusji

1. W literaturze znajdujemy wartości pKa wyznaczone np. w roztworach wodnych, w roztworach DMSO lub w fazie gazowej. W jakich warunkach fizykochemicznych zdaniem doktoranta powinny być wyznaczone stałe kwasowości protonowanych zasad i kwasów aby wiarygodnie mogły służyć do przewidywania międzycząsteczkowego przeniesienia protonu w kokryształach?

2. Proszę zaproponować hipotezę dlaczego stężenie kofeiny w roztworze wodnym uzyskanym z kokryształów w kwasami trikarboksylowymi jest mniejsze niż w roztworze nasyconym czystej kofeiny.

3. Dlaczego w tabeli 5 publikacji A1 skrót 2HBA został zastąpiony przez K2HB i podobnie 3HBA przez K3HB oraz 4HBA przez K4HB? Zamiana skrótów została powtórzona na Fig 6 i w tekście na stronie 5727.

4. Na stronie 5728 pracy A1 w linii 9 od góry, stwierdzono, że grupa hydroksylowa może być akceptorem protonu z atomu tlenu grup karboksylowych. Chyba powinno być odwrotnie, jak w następnym zdaniu.

4. Symbole grafów typu  $S_1^1(6)$  (występujące w pracy A1, Fig 4, oraz w tekście) według reguł ogólnych mogą być zastąpione prostszymi symbolami typu  $S(6)$ , gdzie domyślną liczbą atomów donorowych lub akceptorowych jest jeden. Co dziwne, w pracy A1 Fig. 8 podano prawidłowy symbol.

5. Strona 39, 3 linia: zdanie „Teobromina jest alkaloidem będącym głównym składnikiem kakao”, jest przesadne, bo stanowi ona tylko niewielki procent masy ziaren kakaowca czy zmielonego produktu zwanego kakao.

### **Aktywność naukowa, inne badania. Działalność w dziedzinie popularyzacji nauki oraz dydaktyczna**

Doktorant, oprócz czterech prac stanowiących tematycznie związany cykl artykułów naukowych, podaje listę siedmiu innych publikacji w których jest współautorem. Wszystkie te prace opublikowane są przez renomowane czasopisma naukowe, których współczynnik oddziaływania wynosi 2.969, 3.756, 3.841 (dwa razy), 4.927 a nawet 5.44. Do tego dochodzi jeszcze artykuł w materiałach z międzynarodowej konferencji naukowej „Knowledge – Key to Succes” V edition z 2021 roku. Liczby występujące w analizie bibliometrycznej dorobku Mateusza Gołdyna to: sumaryczny IF<sub>2021</sub> publikacji A1-A4 wynosi 12,706; sumaryczny IF 37,476, liczba cytowań wg Scopus 28(22 bez autocytowań), indeks Hirscha: 3. Są to osiągnięcia bardzo dobre na tym etapie rozwoju.

Wypełniając obowiązki recenzenta, oprócz analizy dostarczonych materiałów, przeprowadziłem niezależną ocenę całości aktywności naukowo-publicacyjnej doktoranta Mateusza Gołdyna.

W bazie CSD (w sierpniu 2023) znaleźć można zdeponowanych 30 struktur, w których wyznaczaniu uczestniczył Mateusz Gołdyn. Oprócz opisywanych w doktoracie kokryształów alkaloidów znajdują się tam również heksafluoroantymoniany związków koordynacyjnych palladu oraz srebra, w badaniu których doktorant pełnił rolę krystalografa. Dodatkowo doktorant wyznaczył i zdeponował w CSD szereg struktur *D*-mannitolu, wyznaczonych dla 10 różnych temperatur w zakresie 100-300K i opublikowanych w czasopiśmie „Postępy Nauki i Technologii Przemysłu Rolno-Spożywczego” dokładniejsze cytowanie: (2019), 74, 5, o czym skromnie nawet nie wspomina w liście prac, A5-A11, nie związanych z doktoratem. Jest to o tyle zrozumiałe, że dorobek i bez podania tej pozycji jest wystarczająco duży do bardzo pozytywnej oceny całości działalności doktoranta.

Doktorant Mateusz Gołdyn wyniki swoich badań prezentował również na 13 konferencjach naukowych wliczając sześć o zasięgu międzynarodowym (w tym dwukrotnie w Lizbonie w 2019 i 2022, Konferencję Polsko-Niemiecką we Wrocławiu w lutym 2020 stacjonarnie oraz trzech online). Warto wspomnieć, że Mateusz Gołdyn w maju 2023 wygłosił wykład naukowy na zaproszenie na temat swoich wyników dla Katedry Chemii Fizycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego.

Doktorant odbył dwa staże naukowe. Jeden trzymiesięczny w Portugalii na Wydziale inżynierii Chemicznej w „Instituto Superior Técnico” na „Universidade de Lisboa” pod opieką prof. Teresy Duarte. Drugi krótszy, dziesięciodniowy, u prof. B. Guillota w laboratorium krystalografii na „Université de Lorraine”, Nancy we Francji, poświęcony szkoleniu z wysokorozdzielczej krystalografii rentgenowskiej, określanej jako „charge density study”. Staże zostały sfinansowane w ramach odpowiednich projektów: unijnego ChemInter oraz polskiego POLONIUM (NAWA).

Doktorant wykazuje dobrą aktywność w pozyskiwaniu środków na swoje badania. Dwukrotnie pełnił funkcję kierownika w projektach grantowych. Pierwszy grant, jeszcze trwający, uzyskał w ramach konkursu NCN Preludium-20 a drugi projekt został sfinansowany ze środków IDUB Uniwersytetu im A. Mickiewicza w Poznaniu.

Przez okres pięciu lat Doktorant pełnił funkcje członka Uczelnianej Komisji Stypendialnej na macierzystej Uczelni. Zajmował się również opieką nad magistrantami.

Magister Mateusz Gołdyn był dwukrotnie laureatem Stypendium Rektora UAM dla najlepszych studentów i potem dwukrotnie dla najlepszych doktorantów.

Dodatkowo, dyplom ukończenia studiów II stopnia uzyskał z wyróżnieniem MAXIMA CUM LAUDE.

Tak więc aktywność mgra Mateusza Gołdyna nie ogranicza się do sfery naukowej i ma on również zasługi w działalności organizacyjnej.

### **Uwagi końcowe, podsumowanie**

Po lekturze całości materiału stwierdzam, że wszystkie cele pracy postawione na stronie 31 zostały zrealizowane. Przedstawiony mi do recenzji manuskrypt pracy doktorskiej reprezentuje wysoki poziom naukowy oraz edytorski i zawiera kompetentny i wielostronny opis struktur krystalicznych wieloskładnikowych rozważanych w rozprawie doktorskiej. Właściwie, co jest wyjątkowe, więcej potknięć byłem w stanie zauważyć w opublikowanych już pracach niż w opisie stanowiącym pracę doktorską.

Stwierdzam, że magister Mateusz Gołdyn zgromadził wartościowy dorobek naukowy, który, oprócz badań opisanych w niniejszym doktoracie, obejmuje również inne prace badawcze, udokumentowane publikacjami, co świadczy o jego szerszych zainteresowaniach i potwierdza samodzielność w prowadzeniu badań naukowych.

Cykl tematycznie powiązanych artykułów A1-A4 przedstawiony przez Doktoranta stanowi oryginalny wkład w badania fizykochemiczne struktur krystalicznych wieloskładnikowych i rozszerza wiedzę na temat metod otrzymywania, badania oraz projektowania kokryształów.

Za szczególnie ciekawe uważam wyniki uzyskane w zakresie ustalenia hierarchii syntonów supramolekularnych w badanej grupie związków oraz otrzymanie szeregu kokryształów teobrominy o znacznie poprawionej rozpuszczalności w wodzie.

Z analizy przedstawionej rozprawy doktorskiej wynika, że Kandydat jest doskonałym kandydatem na wartościowego pracownika naukowego, dysponuje zarówno wiedzą ogólną w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych (świadczy o tym część literaturowa) jak i szczegółową wiedzą w zakresie krystalografii oraz inżynierii kryształu. Co ważne, potrafi doskonale zarówno zaplanować jak i przeprowadzić badania.

Praca magistra Mateusza Gołdyna jest na wysokim poziomie naukowym i właściwie została już pozytywnie zrecenzowana na etapie publikowania wyników przez międzynarodowy zespół ekspertów. Moim zdaniem materiał w niej zawarty w pełni zasługuje na wyróżnienie, ale formalnie nie jest spełniony jeden warunek regulaminu wyróżniania doktorantów na Wydziale Chemii UAM mówiący o ukończeniu pracy w ciągu 5 lat od rozpoczęcia studiów doktoranckich (co miało miejsce w 2017 roku). Myślę, że wskazana byłaby szersza dyskusja na temat możliwości wyróżnienia dysertacji w gronie Komisji Doktorskiej.

W związku z powyższym stwierdzam, że Pan Magister Mateusz Rafał Gołdyn spełnia wszystkie ustawowe wymagania (Ustawa z dnia 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz. U. 2018, poz. 1668 z późniejszymi zmianami), a z pewnym nadmiarem zwyczajowe kryteria, stawiane kandydatom podczas ubiegania się o stopień doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie – chemia. Wnoszę więc do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Go do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Jarosław Chojnacki