



Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Anny Pietrzak pt. „Organizacja układów supramolekularnych w kryształach fosforylowanych związków azaheterocyklicznych”

Praca doktorska pani mgr inż. Anny Pietrzak dotyczy identyfikacji i scharakteryzowania motywów supramolekularnych utworzonych w kryształach dziesięciu azaheterocyklicznych fosfonianów. Praca była wykonywana w Instytucie Chemii Ogólnej i Ekologicznej Wydziału Chemicznego PŁ pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Wojciecha Wolfa, a promotorem pomocniczym był dr inż. Jakub Wojciechowski. Doktorantka opracowała metody krystalizacji tych związków oraz przeprowadziła ich pełną analizę strukturalną, opartą o struktury krystaliczne otrzymane w wyniku pomiaru dyfrakcyjnego w temperaturze 100K na dyfraktometrach Bruker Smart Apex2 oraz XtaLAB Synergy, Dualflex, Pilatus 200 K ze źródłami promieniowania rentgenowskiego pochodzącego od lampy miedziowej ($\text{Cu K}\alpha$ $\lambda=1.54\text{\AA}$). Utworzone układy supramolekularne zaobserwowane w sieci krystalicznej otrzymanych struktur scharakteryzowała również za pomocą metod kwantowo-chemicznych (*Gaussian*, *CLP-PIXEL*, *CrystalExplorer17*) oraz przeprowadziła analizę potencjału elektrostatycznego kontaktów z powierzchnią Hirshfelda, a dodatkowo policzyła lokalne i globalne współczynniki aromatyczności (HOMA, HOMHED).

Praca doktorska pani mgr inż. Anny Pietrzak jest złożona w formie czterech publikacji, do których dołączony jest autoreferat. Recenzję pracy rozpoczęłam od przeczytania załączonych artykułów, a później analizowałam komentarz autorki napisany w języku polskim. W związku z tym załączone publikacje traktuję jako główne źródło informacji o prowadzonych przez Doktorantkę eksperymentach i otrzymanych wynikach. Wszystkie publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są wieloautorskie, w których pani Pietrzak trzykrotnie jest pierwszym, a raz drugim autorem. Do pracy dołączone zostały oświadczenia współautorów o ich roli w pracach eksperymentalnych i udziale w pisaniu artykułów, z których wynika wiodący wkład Doktorantki zarówno w badania, jak i w powstanie publikacji.

Doktorantka w autoreferacie bardzo dokładnie opisuje wykorzystywanie związków fosforoorganicznych w medycynie oraz w różnych gałęziach przemysłu, jak również wprowadza czytelnika w różne układy supramolekularne i historię inżynierii krystalicznej, w którą wpisują się badane w pracy układy azaheterocykliczne fosfonianów (rozdziały I-V autoreferatu). Badania nad prawidłowościami rządzącymi organizacją cząsteczek w kryształach są istotnym elementem inżynierii krystalicznej, wykorzystywanej do projektowania (w jeszcze ograniczony sposób) leków i środków

między innymi owado-, czy chwastobójczych oraz tłumaczenia mechanizmu działania np. hormon-receptor, czy substrat-enzym dla enzymów katalizujących przemiany kwasów nukleinowych oraz dla enzymów w których związki fosforoorganiczne stanowią kofaktory. Rozpoznawanie molekularne jest procesem złożonym, polegającym na stereochemicznej, stereoelektronowej, toposelektywnej, geometrycznej i funkcjonalnej komplementarności cząsteczek i miejsc aktywnych, na przekazywaniu i generowaniu nowych informacji, czego przykładem jest praca doktorska pani Anny Pietrzak. Doktorantka wnikliwie przeanalizowała oddziaływania w sieci krystalicznej badanych struktur (rozdział VI autoreferatu), pochodnych fosforoorganicznych, tworzących trwałe układy supramolekularne poprzez sieć wiązań niekowalencyjnych, takich jak, wiązania wodorowe, kontakty polarne, oddziaływania π -elektronowe, czy van der Waalsa. Ta część autoreferatu zawiera skrótowe opisy badań, których szczegóły znajdują się w opublikowanych pracach.

Pierwsza, z czterech załączonych publikacji (D-1), dotyczy syntezy metylidienopirymidobenzotiazolonów, a 3 kolejne dotyczą badań strukturalnych fosforylowanych pirymidobenzotiazol-2-onów i pirymidobenzotiazol-4-onów, które posłużyły do otrzymania pochodnych metylidienowych opisanych w pierwszej publikacji. Praca ta, opublikowana w 2017 roku w *Arkivoc*, w której doktorantka zadeklarowała 15% swojego udziału, przedstawia syntezę badanych związków oraz obszerną ich charakterystykę spektralną. Ważnym elementem tej pracy jest potwierdzenie struktury przestrzennej dwóch regioizomerów różniących się położeniem grupy ketonowej w pozycji 2 i 4 pierścienia pirymidynowego (oznaczone w autoreferacie jako struktury III i VIII). Struktura związku III (dietylo(4-okso-4H-benzo(4,5tiazolo[3,2- α]pirymidyn-3-ylo)fosfonianu) wykazała interesujący układ supramolekularny w postaci drabiny utworzonej przez system oddziaływań π -elektronowych pierścieni aromatycznych, a związku VIII (dietylo(2-okso-2H-benzo(4,5tiazolo[3,2- α]pirymidyn-3-ylo)fosfonianu) tworzyła układ supramolekularny wstęgi z cząsteczką wody pomiędzy ugrupowaniami dietylofosfonianowymi. Co prawda, dla tej publikacji największe znaczenie miało potwierdzenie budowy cząsteczek, ale właśnie te struktury z interesującymi układami drabiny i wstęgi zainspirowały autorów do rozwinięcia wątku tworzenia struktur supramolekularnych przez pochodne fosforylowe o podobnej budowie.

Kolejne 3 publikacje mają charakter strukturalny i wszystkie ukazały się w 2018 roku. Główną metodyką badawczą stosowaną w badaniach opisanych w tych pracach była rentgenowska analiza strukturalna w oparciu o dyfrakcję promieni Roentgena na monokryształach. Badania rentgenograficzne zostały uzupełnione o obliczenia rozkładu potencjału elektrostatycznego na powierzchni Hirshfelda. Dodatkowo obliczono energie oddziaływań międzycząsteczkowych w sieci krystalicznej i rozkład gęstości elektronowych w poszczególnych cząsteczkach.

Pierwsza z tych trzech prac strukturalnych (D-2), opublikowana w „*Crystal growth and design*” opisuje struktury krystaliczne 5 związków (oznaczonych w autoreferacie numerami od III do VII), będących pochodnymi pirymidobenzotiazol-4-onu. Wszystkie 5 związków tworzy układy

supramolekularne w postaci drabiny, dla wszystkich z nich wyznaczono parametry strukturalne charakteryzujące ten motyw, takie jak: odległość między szczeblami „r”, szerokość drabiny „w”, odległość między sąsiednimi drabinami E i odległość propagacji S. Rozkład kontaktów na powierzchni Hirshfelda dla poszczególnych cząsteczek w kryształach przedstawiony w formie dwuwymiarowego histogramu tworzy tzw. odciski palca, które pozwalają na analizę kontaktów charakteryzujących upakowanie danego związku w kryształach. Mimo, iż wszystkie kryształy opisywane w tej publikacji posiadają drabinkowy motyw supramolekularny, to ich histogramy są odmienne. Świadczy to o tym, że udział poszczególnych typów oddziaływań międzycząsteczkowych jest odmienny. Praca ta również zawiera obliczenia energii stabilizacji sieci kryształów z podziałem na energię kulombowską, polaryzacyjną, dyspersyjną i repulsyjną.

W trzeciej pracy (D-3), opublikowanej w „*Journal of molecular structure*”, Doktorantka opisuje struktury krystaliczne oparte na szkielecie 3-dietoksy-fosforylo-2H-pyrimidobenzotiazolu-2-onu (związki VIII, IX i X w autoreferacie), które charakteryzują się odmiennym układem supramolekularnym, sklasyfikowanym jako wstęga. Związki te różnią się podstawnikiem przy skrajnym atomie węgla C6 układu pyrimidobenzotiazolowego. Cechą wspólną trzech opisanych struktur jest obecność cząsteczki wody w wąskich kieszeniach pomiędzy grupami fosforylowymi. We wszystkich tych strukturach cząsteczka wody położona jest w pobliżu elementów symetrii, a jej nieuporządkowanie zostało opisane modelem w którym występuje w czterech pozycjach rozmieszczonych wokół krystalograficznego środka symetrii. W trzeciej strukturze ta cząsteczka wody posiada niepełne stechiometryczne obsadzenie. Podobnie, jak dla struktur o układzie supramolekularnym drabiny, tak i dla omawianych w tej publikacji związków o charakterze wstęgi, policzono oddziaływania na powierzchni Hirshfelda i wykonano histogramy obrazujące odcisk palca, których analiza pokazała, że wyznaczone struktury są podobne strukturalnie i posiadają analogiczne kontakty odpowiedzialne za upakowanie cząsteczek w kryształach. Doktorantka przeprowadziła obliczenia składowych energii sieci, wykorzystując te same metody i programy, jak dla struktur opisanych w drugiej publikacji. Zaobserwowane w określonych strukturach przez doktorantkę wiązanie wodorowe pomiędzy cząsteczką wody i grupami P=O jest częstym oddziaływaniem występującym w makrocząsteczkach. Takie mostkowanie poprzez cząsteczkę wody występuje bardzo często w makromolekułach zawierających między innymi nukleotydy, NADH, ATP, czy ADP. Natomiast oddziaływanie P=O---H-O-H---O=P zaobserwowane w syntonie badanych układów azaheterocyklicznych fosfonianów jest rzeczywiście, jak Doktorantka podkreśla, nowością w chemii supramolekularnej, nieopisaną jeszcze w literaturze.

Chciałabym prosić Doktorantkę o wyjaśnienie jak zachowywałby się pik gęstości elektronowej, obrazujący położenie cząsteczki wody w ugrupowaniu P=O---H-O-H---O=P, przy gorszej rozdzielczości danych dyfrakcyjnych? Co Doktorantka wie o ustalaniu pozycji cząsteczek wody w strukturach makrocząsteczek?

W celu prześledzenia wpływu cząsteczki wody na stabilność kryształu wykonano pomiary DSC, które pokazują, że utrata tej cząsteczki wody występuje w temperaturze 120 °C, 160 °C i 170 °C dla związków VIII, IX i X. Przeprowadzone eksperymenty DSC potwierdzają dodatkowo, że stabilność termiczna takiego syntonu wpływa na stabilność kryształów. Związki o gęściejszym upakowaniu w sieci krystalicznej wykazują utratę tej cząsteczki wody w wyższej temperaturze.

W czwartej pracy (D-4), opublikowanej w „*Acta Cryst C*”, opisane są struktury dwóch nowych związków (oznaczonych w referacie I i II); pierwszym (I) jest diastereoizomer S,R jednej ze struktur (VI) opisanej w publikacji D-2, która była R,R diastereoizomerem. Drugi związek (II) posiada zmodyfikowany układ pierścienia pirymidynowego do którego została przyłączona grupa izopropylowa, w wyniku czego utracił on w znacznej mierze aromatyczność. Dla obu związków wykonano analogiczne jak w poprzednich pracach obliczenia kwantowo-chemiczne, takie jak: obliczenie powierzchni Hirshfelda, dystrybucję ładunków na powierzchni, histogram odcisku palca oraz energię sieci krystalicznej z rozbiciem na poszczególne składowe. W strukturze krystalicznej związku I występują dwie niezależne cząsteczki w części asymetrycznej komórki, dlatego wszystkie obliczenia zostały przeprowadzone dla obu cząsteczek. W związku drugim II nastąpiła częściowa utrata aromatyczności pierścienia pirymidynowego co w konsekwencji spowodowało obniżenie aromatyczności układu trójpierścieniowego. Podobnie, jak dla poprzednich struktur wyznaczono histogram odcisku palca, energie sieci i jej składowe oraz układy supramolekularne. Motyw supramolekularny pierwszej struktury różni się od pozostałych związków, a autorka opisuje go jako układ dwóch stosów zbudowanych z niezależnych cząsteczek A i B. Struktura druga, mimo znacznego pofałdowania układu aromatycznego, zachowuje układ supramolekularny drabiny opisany poprzednio dla związków od III do VII w publikacji D-2.

Praca ta stanowi również analizę aromatyczności wszystkich struktur opisanych w doktoracie (od I do X), a numeracja użyta w autoreferacie jest zgodna właśnie z zastosowaną w tej publikacji. Indeksy aromatyczności HOMA i HOMHED wskazują wysoki indeks aromatyczności dla wszystkich badanych związków za wyjątkiem związku II, którego zmodyfikowany pierścień pirymidynowy wpłynął na obniżenie indeksu aromatyczności dla tego pierścienia do 0.1, a dla całego układu trójpierścieniowego do 0.56.

Rozdział VII autoreferatu stanowi podsumowanie badań Doktorantki. W badanej serii kryształów zaobserwowała ona dwa główne motywy supramolekularne: drabinkowy dla związków od II do VII oraz wstęgi dla związków od VIII do X. Struktura związku I została scharakteryzowana jako stos. W kryształach związków od II do VII nie można było wyróżnić wspólnego syntonu mimo jednakowego układu supramolekularnego drabiny. Podobieństwo kształtu cząsteczek zbliżone do litery T pozwoliło zakwalifikować je jako tektony. Doktorantka wprowadziła parametry geometryczne drabiny, które umożliwiły skorelowanie chemicznej budowy związków (II – VII) z kształtem drabinowego układu supramolekularnego.

Układy supramolekularne związków od VIII do X tworzą wstęgi, składające się z pseudosymetrycznych syntonów zawierających układ wiązań wodorowych $P=O\cdots H-O-H\cdots O=P$. Pseudosymetria takiego syntonu wynika z nieuporządkowanego położenia cząsteczki wody. Analiza złożonych układów supramolekularnych *in silico* jest możliwa za pomocą programów PIXELC oraz CrystalExplorer17, które dają zbliżone wyniki.

W rozdziale VIII autoreferatu zawarty jest opis działalności naukowo-badawczej Doktorantki. Dorobek naukowy pani mgr inż. Anny Pietrzak to 5 publikacji w czasopismach z *Thomson Reuters Master Journal List* o średnim IF powyżej 4; cztery ustne wystąpienia na polskich konferencjach i 9 komunikatów posterowych. Doktorantka odbyła dwa staże naukowe zagraniczne: 5 tygodniowy w Middle Tennessee State University (USA) i 4-miesięczny na Uniwersytecie Georga Augusta w Getyndze (Niemcy). Chętnie poszerza swoją wiedzę na różnych szkoleniach i warsztatach specjalistycznych. Ukończyła również Studia podyplomowe „Zarządzanie i systemy zarządzania jakością”, poza tym jest aktywna w organizacjach uczelnianych i pracach na rzecz Wydziału .

Autoreferat napisany jest poprawną polszczyzną, jednakże Doktorantka nie ustrzegła się zapożyczeń angielskiej gramatyki budowy zdania, czy stawiania znaków interpunkcyjnych oraz kilku drobnych pomyłek edycyjnych lub tzw. „literówek” (np. na str. 18 zamiast kwasów fosforanowych powinno być fosforowych lub fosfonowych).

W podsumowaniu stwierdzam, że pani mgr inż. Anna Pietrzak przedstawiła rozprawę doktorską posiadającą wysokie walory poznawcze. Doktorantka wykazała szeroką wiedzę chemiczną i krystalograficzną dotyczącą struktur supramolekularnych. Dysponuje solidnym i różnorodnym warsztatem eksperymentalnym i właściwie dobierała metody do analizy uzyskanych kryształów fosforylowanych związków azaheterocyklicznych. Uzyskane wyniki są oryginalne i stanowią nowość naukową.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska pani mgr inż. Anny Pietrzak spełnia wszelkie warunki stawiane pracom doktorskim zgodnie z art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003r. Nr 65 poz 595 z późniejszymi zmianami), uwzględniając Rozporządzenie MNiSW z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. 2015 poz. 1842) oraz stosując kryteria zawarte w Rozporządzeniu MNiSW z dnia 1 września 2011 r. (Dz. U. nr 196, poz. 1165), dlatego stawiam wniosek o dopuszczenie pani magister inżynier Anny Pietrzak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo, biorąc pod uwagę liczbę i jakość publikacji, w których Doktorantka jest współautorem, wnioskuję o wyróżnienie jej pracy doktorskiej.

