

Prof. Marek Wesółowski
Katedra i Zakład Chemii Analitycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Marii Marczak zatytułowanej *Energia oddziaływań (syntonów) z udziałem grup nitrowych w wieloskładnikowych kryształach zawierających kwasy nitrobenzoesowe oraz aromatyczne zasady azotowe,*
wykonanej w Pracowni Krystalochemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Promotor rozprawy: dr hab. Artur Sikorski, prof. UG
Promotor pomocniczy: dr inż. Beata Zadykowicz

W laboratoriach na całym Świecie prowadzone są różnorodne badania zmierzające w kierunku otrzymania nowych materiałów o ściśle określonych właściwościach fizycznych i chemicznych, z przeznaczeniem do określonych zastosowań. Takimi materiałami mogą być substancje chemiczne, które w fazie stałej odznaczają się tym, że różnią się właściwościami fizykochemicznymi w zależności od formy, w jakiej występują, amorficznej lub krystalicznej. Forma krystaliczna jest szczególnie interesująca. Wieloletnie doświadczenia wykazały, że różne formy krystaliczne tego samego związku chemicznego, np. odmiany polimorficzne, hydraty, solwaty, mogą różnić się właściwościami fizykochemicznymi, co może decydować o kierunku ich zastosowania. Przykładem takich związków organicznych są substancje aktywne stosowane w leczeniu. Od dawna wiadomo, że struktura krystaliczna substancji biologicznie czynnych może w istotnym stopniu wpływać na ich biodostępność i stabilność. Powoduje to, że badanie struktur krystalicznych aktywnych składników farmaceutycznych ma kluczowe znaczenie dla jakości, bezpieczeństwa i skuteczności terapii lekami.

Wskazane powyżej powiązanie struktury krystalicznej związku chemicznego z jego właściwościami fizykochemicznymi powoduje, że dążenie do poznania struktury molekularnej związku jest jednym z podstawowych zadań nauk chemicznych i ma ogromne znaczenie biorąc pod uwagę zrozumienie właściwości fizycznych i chemicznych różnych układów. Znajomość struktury i charakteru oddziaływań występujących w fazie stałej umożliwia projektowanie nowych układów o pożądanym właściwościach. Tym zagadnieniem zajmuje

się inżynieria krystaliczna, która jest nadzwyczaj dynamicznie rozwijającym się obszarem chemii strukturalnej. W powyższym kontekście, podjęcie przez mgr Marię Marczak prac związanych z wyznaczaniem energii oddziaływań syntonów z udziałem grup nitrowych w kryształach zbudowanych z kwasów nitrobenzoesowych i aromatycznym zasad azotowych jest w pełni uzasadnione. Podjęta problematyka badawcza jest aktualna i ma duże znaczenie poznawcze oraz praktyczne, w tym dla przemysłu farmaceutycznego.

Z formalnej oceny rozprawy doktorskiej wynika, że przedstawiona do oceny dysertacja liczy 125 stron i posiada układ klasyczny, na który składa się 6 kolejnych rozdziałów, w tym *Wstęp teoretyczny*, *Uzasadnienie podjęcia tematyki badań oraz cele pracy*, *Metodologia*, *Wyniki badań i ich dyskusja*, *Podsumowanie* oraz *Literatura*. Właściwą treść rozprawy poprzedza strona tytułowa, podziękowania i dedykacje oraz spis treści. Istotnym elementem rozprawy doktorskiej są także zwięzłe, jednostronicowe streszczenia, w języku polskim i angielskim. Pisząc ten bardzo ważny fragment każdej pracy naukowej, mgr Maria Marczak wykazała się umiejętnością zawarcia w krótkim tekście najważniejszych osiągnięć własnych, wieloletnich badań naukowych, co wcale nie jest rzeczą łatwą.

Realizację zasadniczego celu pracy mgr Maria Marczak poprzedziła liczącym 31 stron opracowaniem teoretycznym, w którym w zwięzły sposób przedstawiła różne kwestie związane z tematem pracy doktorskiej. Doktorantka wykazała się dobrym zrozumieniem problematyki, jaką zajmuje się inżynieria krystaliczna, zwracając uwagę na oddziaływania międzycząsteczkowe w sieciach krystalicznych związków chemicznych (organicznych), determinujące ich właściwości fizyczne i chemiczne, co ma istotne znaczenie przy projektowaniu struktur o pożądanych właściwościach.

W szczegółowym ujęciu, zasadniczą część *Wstępu teoretycznego* do pracy doktorskiej mgr Maria Marczak poświęciła wyjaśnieniu pojęć „inżynieria krystaliczna” oraz „syntony supramolekularne”, a następnie omówieniu najważniejszych spośród oddziaływań międzycząsteczkowych tworzących się między różnymi grupami funkcyjnymi. Dlatego w kolejnych podrozdziałach Doktorantka w wyczerpującym stopniu scharakteryzowała wiązania wodorowe, halogenowe i z udziałem elektronów typu π układów aromatycznych. W szczególny sposób potraktowała natomiast oddziaływania pomiędzy grupami nitrowymi i syntony powstające z ich udziałem. Doktorantka zwróciła uwagę, że w zależności od ułożenia względem siebie grup nitrowych (w płaszczyznach równoległych lub prostopadłych), mogą tworzyć się oddziaływania pojedyncze lub podwójne przyjmujące różną orientację. Cennym elementem tego rozdziału jest też klasyfikacja syntonów z udziałem grupy nitroarenowej w kryształach wieloskładnikowych,

opublikowana w 2013 r. przez prof. Artura Sikorskiego, doświadczonego naukowca i promotora tej pracy doktorskiej.

W kolejnych podrozdziałach *Wstępu* mgr Maria Marczak scharakteryzowała ogólnie właściwości kwasów nitrobenzoesowych, ponieważ wieloskładnikowe kryształy zawierające kwasy nitrobenzoesowe i aromatyczne zasady azotowe wykorzystwała jako materiał do badań. Zastanawia jednak fakt, dlaczego nie omówiła właściwości drugiego komponenta badanych kryształów, tj. aromatycznych zasad azotowych (akrydyny i akryflawiny). Szczególnym osiągnięciem Doktorantki jest również rozdział traktujący o programach obliczeniowych stosowanych do wyznaczania energii oddziaływań w kryształach. Trudne zagadnienia obejmujące metody używane do obliczania energii i właściwości wiązań wraz z programami obliczeniowymi przedstawiła w sposób zwięzły i zrozumiały. Podsumowując, opracowany przez mgr Marię Marczak *Wstęp teoretyczny* wskazuje na dogłębne poznanie zagadnień, którymi zajmowała się w kolejnych etapach badań.

Cele pracy doktorskiej zostały sformułowane jasno i logicznie. Podkreślając duże znaczenie kwasów nitrobenzoesowych w różnych gałęziach przemysłu, w tym także przemysłu farmaceutycznego, a ponadto zdolność kwasów nitrobenzoesowych do tworzenia różnych syntonów supramolekularnych w wyniku oddziaływań grup nitrowych z innymi grupami funkcyjnymi, Doktorantka zajęła się identyfikacją, obliczeniami teoretycznymi i analizą oddziaływań międzycząsteczkowych w trzech grupach struktur krystalicznych z udziałem grup nitrowych, obejmujących:

- a) wieloskładnikowe kryształy z udziałem wybranych kwasów nitrobenzoesowych oraz aromatycznych zasad azotowych, zdeponowane w bazie CSD,
- b) kwasy nitrobenzoesowe podstawione różnymi grupami funkcyjnymi ($-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ oraz $-\text{CH}_3$), zdeponowane w bazie CSD,
- c) nowo otrzymane, wieloskładnikowe kryształy z udziałem kwasów nitrobenzoesowych oraz akrydyny i jej pochodnej, akryflawiny.

Syntezę dwóch związków krystalicznych akrydyny z kwasami – 3-metylo-2-nitro- i 2-metylo-3-nitro- benzoesowymi o stechiometrii 1:1 (mol/mol) oraz kryształów akrydyny z kwasem 2,4-dinitrobenzoesowym i akryflawiny z kwasem 3,5-dinitrobenzoesowym (monohydrat) o stechiometrii 1:2 (mol/mol), opisano w *Metodologii* wraz z badaniami krystalograficznymi monokryształów za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Z kolei do obliczenia energii całkowitej interakcji międzycząsteczkowych (E_{tot}) i jej poszczególnych wkładów, tj. elektrostatycznego (E_{ele}), polaryzacyjnego (E_{pol}), dyspersyjnego (E_{dis}) oraz

odpychającego (E_{rep}), z zastosowaniem odpowiednich współczynników korekcyjnych, użyto oprogramowania CrystalExplorer 17.

Wyniki zrealizowanych przez mgr Marię Marczak badań wraz z ich dyskusją zostały zamieszczone w obszernym, liczącym 69 stron rozdziale *Wyniki badań i ich dyskusja* oraz częściowo opublikowane w Acta Crystallographica Section C – Structural Chemistry (Marczak M., Biereg K., Zadykowicz B., Sikorski A., Synthesis, structural characterization and theoretical calculations of a monohydrated cocrystal salt formed from acriflavine and 3,5-dinitrobenzoic acid (1:2), 2021, 77, 116-122; IF = 0,979; punktacja MNiSW = 140). Publikacja wyników prac będących tematem doktoratu w recenzowanym, międzynarodowym czasopiśmie, świadczy o wysokim poziomie naukowym badań, poprawności merytorycznej i zainteresowaniu badaczy tym tematem.

Badania trzech grup struktur krystalicznych z udziałem grup nitrowych pochodzących od kwasów nitrobenzoesowych polegały na identyfikacji syntonów, tj. fragmentów struktur obecnych w kryształach, tworzących się w wyniku oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy różnymi grupami funkcyjnymi oraz na obliczeniu całkowitej energii tych interakcji (E_{tot}) wraz z jej czterema składowymi (E_{ele} , E_{pol} , E_{dis} i E_{rep}).

W przypadku pierwszej grupy wieloskładnikowych kryształów, Doktorantka znalazła w bazie CSD 11 struktur zawierających kwas 2,4-dinitrobenzoesowy oraz aromatyczne zasady azotowe. Po wyselekcjonowaniu 44 par cząsteczek i obliczeniu dla nich energii, mgr Maria Marczak zidentyfikowała łącznie 10 typów syntonów, w tym trzy syntony zidentyfikowała po raz pierwszy. Wskazała także syntony o najwyższej energii i rodzaje oddziaływań odznaczające się zwykle niską energią.

Spośród kwasów nitrobenzoesowych zdeponowanych w bazie CSD, Doktorantka badała 21 struktur podstawionych różnymi grupami funkcyjnymi. Energia międzycząsteczkowych oddziaływań obliczona dla 72 par cząsteczek umożliwiła identyfikację wcześniej opisanych syntonów, a ponadto, osiągnięciem Doktorantki jest identyfikacja pięciu nowych syntonów oraz udowodnienie, że różnorodność podstawników i orientacja pierścieni aromatycznych wpływają w istotnym stopniu na energię poszczególnych syntonów.

Ostatnia grupa badanych struktur składała się z 4 otrzymanych przez Doktorantkę wieloskładnikowych kryształów. Zrezygnowała by było, gdyby z tytułu podrozdziału 5.3. oraz z tekstu rozprawy usunięto określenie „pochodnych akrydyny”, a zastąpiono go nazwą pochodnej akrydyny „akryflawina”. Nie ma uzasadnienia dla liczby mnogiej, jeżeli badano tylko jedną

poходną. Ponadto, nie znalazłem wyjaśnienia, dlaczego wybrano do badań kryształy akrydyny z kwasem 2,4-dinitrobenzoesowym, a w przypadku akryflawiny, kryształy z innym kwasem, 3,5-dinitrobenzoesowym. Należy jednak podkreślić, że dane uzyskane dla tej grupy kryształów są oryginalnym osiągnięciem Doktorantki, są to nowe kryształy wieloskładnikowe dotychczas nie opisane w bazie CSD. Mgr Maria Marczak wyselekcjonowała od kilku do kilkunastu par oddziaływujących ze sobą cząsteczek i starała się powiązać wartość energii z charakterem oddziaływań między cząsteczkami.

Podsumowując przedstawiony w dysertacji doktorskiej materiał faktograficzny mogę z pełnym przekonaniem stwierdzić, że wszystkie prace badawcze zostały dobrze zaplanowane, wykonane, a uzyskane wyniki zinterpretowane oraz częściowo opublikowane w wiodącym wydawnictwie przypisanym do dyscypliny nauki chemiczne. W pełni popieram stwierdzenia Doktorantki, że osiągnięte wyniki mają duże znaczenie poznawcze w zrozumieniu natury oddziaływań w sieci krystalicznej układów zawierających kwasy nitrobenzoesowe i akrydynę lub akryflawinę. Słuszne jest także stwierdzenie, iż uzyskane dane mogą mieć duże znaczenie praktyczne, ponieważ mogą być przydatne przy projektowaniu nowych połączeń krystalicznych o pożądanej strukturze i właściwościach, w tym, w obszarze zainteresowania przemysłu farmaceutycznego z uwagi na biologiczną aktywność obu zasad azotowych.

Całości rozprawy doktorskiej dopełnia zamieszczona na końcu pracy *Literatura*. Obejmuje ona 124 pozycje z pełnymi tytułami cytowanych artykułów, przy czym niewiele mniej niż połowa cytowanych prac została opublikowana w okresie ostatnich 10 lat. Podkreśla to aktualność zebranej literatury, która obejmuje angielskojęzyczne monografie i oryginalne artykuły oraz odniesienie do strony internetowej. Najstarsza cytowana pozycja pochodzi z 1955 r., traktuje o wprowadzeniu inżynierii krystalicznej, nowej koncepcji w krystalografii. Cytowana literatura przekonuje więc, że mgr Maria Marczak należycie rozpoznała problematykę badawczą, którą będzie zajmowała się w trakcie doktoratu. Potwierdza też dobre przygotowanie teoretyczne Doktorantki do prowadzenia prac doświadczalnych w tym zakresie oraz dobrze rokuje co do poprawności interpretacji uzyskanych wyników i ich krytycznej dyskusji.

Pod względem redakcyjnym rozprawa doktorska została opracowana starannie. Układ pracy jest przejrzysty i logiczny, a rozmieszczenie rycin i tabel prawidłowe. Jednak pomimo starannej korekty, spotkać można niefortunne zwroty i drobne błędy edytorskie. Z obowiązku Recenzenta wymienię niektóre z nich. Na stronie 14, wiersz 2, zamiast "może pełni często" powinno być "może pełnić często"; strona 17, wiersz 6 od dołu, dwukrotnie napisano „struktur

warstwowych”, strona 19, wiersz 8 od dołu, zamiast „Pokazali on w swoich badaniach” powinno być „Pokazali oni w swoich badaniach”; na tej samej stronie, na Rys. 12, Synton VI błędnie podpisany jako Synton VII; w podpisie pod Rys. 19 (str. 25), błąd literowy w nazwie kwasu 3-nitro-4-metylobenzoowego, na stronie 34, wiersz 13 od dołu, w zwrocie „została określona za metodami krystalograficznymi”, zbędne jest słowo „za”; strona 55, wiersz 7, powinno być „nie znaleziono syntonu VII i VIII” w miejsce „syntonu VIII i VIII”; strona 87, w ostatnim akapicie od dołu błędnie podano, że obie sole akrydyny, z kwasami – 3-metylo-2-nitrobenzoowym i 2-metylo-3-nitrobenzoowym, krystalizują w układzie jednoskośnym w grupie przestrzennej $P2_1/n$; str. 97, wiersz 9, „musiałam” zamiast „musieliśmy”. Ponadto, nie zostało wyjaśnione znaczenie wszystkich skrótów użytych w rozprawie, a znaczenie innych, np. skrótu „TATB” (str. 22), wyjaśniono dopiero na str. 24. Te redakcyjne usterki nie są jednak istotne dla ogólnej oceny strony merytorycznej i redakcyjnej pracy.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że rozprawa autorstwa mgr Marii Marczak nt. *Energia oddziaływań (syntonów) z udziałem grup nitrowych w wieloskładnikowych kryształach zawierających kwasy nitrobenzoowe oraz aromatyczne zasady azotowe*, spełnia warunki formalne i merytoryczne stawiane rozprawom doktorskim w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). W związku z tym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie mgr Marii Marczak do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk, dnia 12 marca 2025 r.