

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

Warszawa, 02 marca 2020 r

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Ilony Barbary Materek

p.t. DWUSKŁADNIKOWE KRystaliczne Kompleksy Molekularne Wybranych Pochodnych Benzofuranu

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Ilony B. Materek została przygotowana w Instytucie Nauk Chemicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Anny E. Kozioł oraz Pani dr Liliany A. Mazur występującej w roli promotora pomocniczego. W dysertacji przedstawiono wyniki badań 35 nowych faz krystalicznych, z czego 33 to tytułowe kompleksy molekularne dwóch pochodnych pirydylbenzofuranu. Należy zaznaczyć, że są to nowe układy samodzielnie zaprojektowane, otrzymane i scharakteryzowana przez Doktorantkę.

Od strony merytorycznej, rozdział zatytułowany Część Literaturowa to zwięzłe opracowanie w formie 6 podrozdziałów. W pierwszym można znaleźć uporządkowane informacje na temat chemii supramolekularnej i inżynierii krystalicznej, uzupełnione o tabelę S1 Suplementu zawierającą ważne daty z historii chemii supramolekularnej. Główną część tego rozdziału stanowi omówienie oddziaływań międzycząsteczkowych, ich opis i znaczenie w syntonach molekularnych. W kolejnym podrozdziale Autorka podaje klasyfikację ciał stałych oraz dyskutuje definicję ko-kryształu. W konkluzji (str. 12, ostatni akapit) powołuje się na zastosowanie w pracy definicji zaproponowanej w 2005 roku na użytek pracy przeglądowej przez Aakeröya i Salmon [*CrystEngCom*, 2005, 7, 439-448. DOI: 10.1039/B505883J]. W tej publikacji autorzy podają trzy warunki, które według nich spełniają ciała stałe, aby mogły być zaliczone do ko-kryształów, i Doktorantka stosuje się do tych zasad biorąc pod uwagę konsekwentne nazewnictwo omawianych w pracy faz krystalicznych. Jednakże, według Doktorantki, definicja ta brzmi: *"ko-kryształy to homogenne struktury krystaliczne zawierające dwa lub więcej różnych chemicznie komponentów w określonym stosunku stechiometrycznym; komponenty te są*





*neutralnymi reagentami, które pozostają ciałami stałymi w temperaturze otoczenia” (str. 13, od 2 linii oraz Tabela 2). Co więcej, dodaje, że „Należy zauważyć, że definicja ta nie precyzuje rodzaju wiązań występujących pomiędzy składnikami ko-kryształów. Zagadnienie to jest istotne, ponieważ sposób wzajemnego oddziaływania składników w sieci kryształu rozróżnia ko-kryształy od soli”. Nie mogę się z tym zgodzić, gdyż w cytowanej pracy *explicite* jest podane, że tylko układy (*compounds*) złożone z obojętnych, rozróżnialnych cząsteczek (*discrete neutral molecular species*) mogą być uznane za ko-kryształy, w związku z tym wszystkie ciała stałe zawierające jony, w tym jony kompleksów metali przejściowych są wykluczone. Generalnie cały podrozdział 2 jest skonstruowany i napisany mało konsekwentnie, szczególnie biorąc pod uwagę przytaczane z różnych prac rysunki i odwołania do nich w tekście. Prosiłabym o krytyczne, aczkolwiek ścisłe z doniesieniami literaturowym oraz własnymi przemyśleniami Doktorantki, ustosunkowanie się do tego tematu podczas publicznej obrony.*

Podrozdział 3 przedstawia różnorodne metody otrzymywania ko-kryształów, a dokładniej układów wieloskładnikowych, bo mowa tam również o solach. Szkoda, że Doktorantka nie podała/wyznaczyła wartości *pKa* dla ko-formerów dla których uzyskała sole i nie podsumowała tego ważnego aspektu inżynierii krystalicznej.

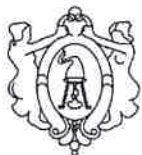
W kolejnych rozdziałach bardzo zwięźle przedstawiono metody stosowane do charakteryzacji ko-kryształów oraz omówiono wybrane właściwości ko-kryształów (przede wszystkim te, które mają znaczenie w przemyśle farmaceutycznym). Cenna jest tabela S2 Suplementu w której Doktorantka zestawiała informacje na temat znanych i zatwierdzonych leków w formie ko-kryształów. Ostatni podrozdział Części Literaturowej przybliżył informacje dotyczące aktywności biologicznej pochodnych benzofuranu, łącznie z przedstawieniem dwóch kompleksów białko-ligand z krystalograficznej bazy danych PDB w której pochodna benzofuranu pełni rolę ligandu. Zabrakło mi analizy tych struktur pod kątem wskazania potencjalnych oddziaływań za pomocą których szkielet benzofuranu mógłby łączyć się z białkiem. Moim zdaniem pozwoliłoby to na ciekawe spekulacje dotyczące możliwości i sposobu interakcji badanych układów z makrocząsteczkami.

Niemniej jednak uważam, że niezależnie od wskazanych przeze mnie uwag Doktorantka wykazała się znajomością problematyki oraz rozeznaniem w doniesieniach literaturowych dotyczących tematu pracy doktorskiej w stopniu wymaganym ustawowo.



Część Eksperymentalna rozpoczyna się przedstawieniem celu pracy, sformułowanego głównie na podstawie potencjalnych zastosowań badanych układów w farmacji, tj. zarówno aktywności biologicznej pochodnych benzofuranu (niestety nie ma informacji o właściwościach dwóch badanych pochodnych lub rodzaju aktualnych badań jakim są ewentualnie poddawane), jak i użyteczność ko-kryształów. Na podstawie Wstępu oraz tego rozdziału można uznać, że oryginalnym wyzwaniem badawczym opisanym w pracy doktorskiej Pani Ilony B. Materek było „*opracowanie sposobu syntezy nowych krystalicznych kompleksów molekularnych zawierających wybrane pochodne pirydynobenzofuranu, analiza ich struktury krystalicznej i stereochemii na poziomie supramolekularnym, sposobów ich asocjacji w fazie stałej oraz oddziaływań międzycząsteczkowych odpowiedzialnych za stabilizację ich struktury*”. Rozdział 9, dotyczący syntezy tytułowych kompleksów przedstawia logiczny ciąg przeprowadzanych przez Doktorantkę eksperymentów i analiz. Najciekawszy z punktu widzenia rozwiązania problemu badawczego jest podrozdział dotyczący doboru ko-formera. Doktorantka przeanalizowała pod tym kątem dane z krystalograficznej bazy danych CSD oraz przeprowadzała około 300 prób przesiewowych. Szkoda, że w Suplemencie nie znalazły się dane dotyczące tych prób. Zabrakło też wykorzystania modułów „*Coformer Generation*” lub „*Co-crystal design*” dostępnych w programie *Mercury CSD 4.2.0*. Można by porównać uzyskane przez Panią Ilonę B. Materek wyniki ko-kryształizacji z przewidywaniami w oparciu o algorytmy z bazy CSD. Myślę, że warto rozważyć taką analizę i zamieścić ją w przyszłej publikacji. Natomiast ciekawe jest przedstawienie syntezy krystalicznych układów dwuskładnikowych wraz ze wskazaniem metodyki badań w postaci schematu (Rys. 18., strona 36). Pokazuje to, że Doktorantka miała pełną kontrolę nad przeprowadzanymi badaniami i ich logiczną kolejnością.

Rozdział 8 zawiera dane techniczne dotyczące przeprowadzonych badań dyfrakcji rentgenowskiej, spektroskopii w podczerwieni oraz analizy termicznej. W opisie dotyczącym rentgenowskiej analizy strukturalnej nie podano wyjaśnienia, dlaczego pozostawiono nierozwikłany, ewidentny nieporządek w strukturach BZF1oxac, BZF2, BZF2sucac, BZF2mesac. Nie jest dla mnie również jasne, które dane Doktorantka uznała za „gorsze”. Podane kryterium oceny „lepszy” / „gorszy” nie zostało przedstawione liczbowo. Prosiłabym o uściślenie tego podczas publicznej obrony. Ponadto, na stronie 38 podano, że dwa ko-kryształy (BZF1heksadien i BZF2h4cynam) ulegały przemianom polimorficznej faza stała ↔ faza stała. Na jakiej podstawie



Doktorantka wysnuła taki wniosek? Nie ma informacji czy pomiary dyfrakcyjne w temperaturze pokojowej i w 120 K były wykonane na tym samym kryształach. Do analizy odmian polimorficznych Doktorantka nie wykorzystowała również wyników analizy termicznej, a zaprezentowane widma FT-IR (str. 207 i 222) sugerują, że pomiary były wykonane jedynie dla próbki zaraz po syntezie, przed rekrytalizacją, a nie przed i po ewentualnej przemianie temperaturowej. Nie znalazłam również w pracy dokładnego porównania struktur krystalicznych otrzymanych odmian polimorficznych, w tym rodzaju i geometrii oddziaływań międzycząsteczkowych, poza lakonicznym stwierdzeniem (str. 108): „*Co ciekawe, temperaturowe przejścia fazowe w parach form polimorficznych BZF1heksadienij, BZF1heksadient i BZF2h4cynamt, BZF2h4cynamj nie powodują istotnych zmian w ułożeniu cząsteczek (Suplement S7: Rys. 7-9b, 7-11b; Rys. 7-31b, 7-33b).*

W rozdziale 8 znalazła się także informacja o programie służącym do obliczania molekularnych powierzchni Hirshfelda (str. 33). Jest to bardzo cenne narzędzie do analizy oddziaływań międzycząsteczkowych i ich hierarchiczności oraz porównywania podobnych struktur, np. odmian polimorficznych. Dla wspomnianych wyżej odmian polimorficznych przedstawiono jedynie rysunki, bez żadnego dodatkowego komentarza. Mam również wątpliwości czy rysunki przedstawiające właściwości powierzchni zostały jednakowo wyskalowane (Tabele 50-53, strony 112-117). Nie podano także jakie właściwości powierzchni Hirshfelda przedstawiono (informacja ta powinna być na stronie 33). Błędnie również podano na stronie 111 odwołania do tabel zawierających rysunki powierzchni Hirshfelda dla otrzymanych odmian polimorficznych. Dodatkowo, w rozdziale dotyczącym rekrytalizacji (9.4) zabrakło informacji czy wszystkie próbki z syntezy mechanochemicznej były rekrytalizowane czy tylko te dla których stwierdzono powstawanie nowych faz na podstawie badań dyfrakcyjnych lub ewentualnie badań spektroskopowych.

Mimo powyższych uwag krytycznych uważam, że przedstawiona mi do oceny praca w pełni prezentuje umiejętność samodzielnego prowadzenia eksperymentalnej pracy naukowej przez Panią mgr Ilony B. Materek. Na szczególne wyróżnienie zasługuje liczba scharakteryzowanych układów i przeprowadzonych syntez oraz krystalizacji prowadzących do otrzymania dobrej jakości kryształów do pomiarów dyfrakcyjnych.



Swoje kompetencje w najtrudniejszym według mnie etapie pracy naukowej, a mianowicie analizie danych, Doktorantka zaprezentowała w rozdziałach 10-14. Przedstawiła tam porównanie budowy cząsteczkowej i krystalicznej dwóch pochodnych benzofuranu w fazach czystych, solach i ko-kryształach. Analizowała wybrane parametry geometryczne cząsteczek BZF1/BZF2 i odpowiadających im kationów w 8 otrzymanych solach. Zauważyła, że większa wartość kąta walencyjnego C-N-C w pierścieniu pirydyny wskazuje na protonowanie atomu azotu. Można by potwierdzić tą różnicę w oparciu o analizę wektorowego modelu walencyjności (BVV) [J. Zachara, *Inorg Chem.* 2007, 46, 9760-9767]. Zwróciła także uwagę, że w niektórych przypadkach występuje duże zróżnicowanie wiązań C-C w układzie aromatycznym i szkoda, że nie scharakteryzowała tych zmian wykorzystując wybrany geometryczny indeks aromatyczności. Uważam natomiast za cenne sprawdzenie wzajemnego ułożenia pierścienia furanu oraz pirydyny i wykazania, że we wszystkich analizowanych kryształach są one koplarnne. Czytanie i analizowanie tego fragmentu pracy niestety utrudniają niespójne oznaczenia na rysunkach, w tabelach i tekście.

Bardzo ciekawym fragmentem pracy wskazującym na dobre zaznajomienie Doktorantki z zagadnieniami z dziedziny inżynierii krystalicznej jest rozdział 12. Autorka wyróżniła, opisała i porównała syntony supramolekularne tworzące się w badanych ko-kryształach i solach. Podobieństwa i różnice w syntonach BZF...ko-former powiązała z wzajemną orientacją i dopasowaniem pierścieni pirydyny i grup karboksylowych/karboksylianowych ko-formerów. Przeanalizowała również asocjaty cząsteczkowe utworzone za pomocą wiązań wodorowych pomiędzy składnikami kryształów podając każdorazowo ich sekwencje. Trochę razi użycie nazw dimer, trimer itd. w odniesieniu do asocjatów złożonych z różnych chemicznie indywiduów, ale niestety można znaleźć takie terminy w literaturze.

Oprócz analizy wiązań wodorowych Doktorantka przestudiowała także oddziaływania z aromatycznymi fragmentami cząsteczek oraz słabe wiązania wodorowe. Zastanawia tylko, dlaczego te rozdziały są rozdzielone zestawieniem obliczonych powierzchni Hirshfelda, które zasadniczo pokazują tylko oddziaływania prowadzące do powstawania asocjatów? Słabe oddziaływania można było przeanalizować obliczając powierzchnię Hirshfelda dla całego asocjatu. Dałoby to dobry wstęp do analizy upakowania asocjatów w kryształach. Nie wiem



również, dlaczego różnego typu rysunki upakowania cząsteczek w sieci krystalicznej, bez żadnego komentarza, Autorka umieściła w Suplemencie (S7)?

Po za powyższymi uwagami znalazłam jeszcze drobne nieścisłości:

- Tabela 10 (str. 60) – czy rzeczywiście wszystkie odległości H...A są identyczne?
- Rys. 22 (str. 61) – do czego odnosi się termin „stereochemia cząsteczek BZF1 i BZF2”?
- Tabela 58 (str. 121-122) – pokazano tu również motywy złożone, w postaci tzw. łańcuchów pierścieni, dlaczego więc przedstawione symbole grafów opisują tylko pierścienie?

Rozdział 15 i 16 pokazują najważniejsze wyniki analizy spektroskopowej (wykazanie różnic w położeniu charakterystycznych pasm dla ko-kryształów i soli) oraz termicznej (temperatury topnienia kryształów). Doktorantka wspomniała, że są to wstępne badania i słusznie uwypukliła najistotniejsze dla swoich badań parametry. Ostatni rozdział pracy to Podsumowania i Wnioski. Zawarto w nim rzeczywiście podsumowanie wykonanych badań i analiz oraz wnioski, przede wszystkim te dotyczące zaobserwowanych syntonów i asocjatów.

Od strony formalnej, praca przygotowana jest w tradycyjnej formie składającej się z trzech głównych części – Części Literaturowej (30 stron), Części Eksperymentalnej (100 stron) i Suplementu (102 strony). Zamieszczono w niej łącznie 139 rysunków (w tym 95 w Suplemencie) i 79 tabel (w tym 13 w Suplemencie), przy czym wiele tabel zawiera rysunki. Bibliografię (168 pozycji) przygotowano zgodnie z formatem stosowanym w czasopiśmie Międzynarodowej Unii Krystalograficznej (IUCr), chociaż niepotrzebnie zostawiono pełne nazwy czasopism. Do formy książkowej dołączono zalaminowaną „wkładkę” zawierającą spis badanych kompleksów molekularnych z podaniem kodów stosowanych w opisie, co bardzo ułatwiło wnikliwe czytanie pracy. Dla porządku, w pracy znalazły się także Wstęp, Wykaz używanych skrótów, dorobek naukowy Doktorantki oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Praca została starannie przygotowana od strony redakcyjnej, choć czytelność niektórych rysunków budzi zastrzeżenia - słaba rozdzielczość (rys. 38) lub nieczytelne etykiety z numeracją atomów (rys. 20-27). W pracy praktycznie nie znalazłam literówek i błędów typograficznych. Autorka wykazała też dużą dbałość o poprawny język, szczególnie w tłumaczeniu z języka angielskiego terminów krystalograficznych.

Na koniec warto wspomnieć o dorobku naukowym mgr Ilony B. Materek. Jest ona współautorką 4 publikacji w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym znajdujących się



Wydział Chemiczny

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

w wykazie czasopism recenzowanych zatwierdzonych przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego o łącznej liczbie punktów 370. Nie są one bezpośrednio związane z tematem pracy, aczkolwiek przedstawione są w nich wyniki badań strukturalnych, w tym ko-kryształów. Doktorantka jest też współautorką komunikatów konferencyjnych na 14 konferencjach o zasięgu krajowym i jednej międzynarodowej. W większości przypadków dotyczą one wyników badań zamieszczonych w recenzowanej rozprawie doktorskiej. Doktoranta odbyła również 3 miesięczny staż naukowy na Uniwersytecie Cambridge w grupie prof. Williama Jonesa, gdzie zajmowała się wieloskładnikowymi kryształami farmaceutycznymi. Pani Ilona B. Materek uzyskała także finansowanie z funduszy dla Młodych Naukowców Wydziału Chemii UMCS i zrealizowała projekt pt.: „*Badania strukturalne pochodnych kumaryny*”.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Ilony B. Materek zatytułowana „*Dwuskładnikowe krystaliczne kompleksy molekularne wybranych pochodnych benzofuranu*” spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. nr 65 poz. 595 z 2003 r. z późn. zm. – Dz. U. nr 164 poz. 1365 z 2005 r., Dz. U. nr 84 poz. 455 z 2011 r., Dz. U. 2014 poz. 1198, Dz. U. 2016 poz. 1311 oraz Dz. U. 2017 poz. 889) i wnoszę o dopuszczenie mgr Ilony B. Materek do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Izabela Madura

