

Lublin, dnia 30.10.2022

Prof. dr hab. Anna E. Kozioł

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr. Artura MIROCKIEGO

pt.

OTRZYMYWANIE ORAZ CHARAKTERYSTYKA STRUKTURALNA WIELOSKŁADNIKOWYCH
KRYSZTAŁÓW ZAWIERAJĄCYCH AKRYDYNĘ LUB JEJ POCHODNE: 9-AMINOAKRYDYNĘ ORAZ
6,9-DIAMINO-2-ETOKSYAKRYDYNĘ

Ogólna charakterystyka. Rozprawa została wykonana przez Doktoranta pod opieką naukową dr. hab. Artura Sikorskiego, prof. UG. Badania były przeprowadzone w Pracowni Krystalochemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

Tematyką recenzowanej rozprawy doktorskiej, ze względu na otrzymane i badane obiekty chemiczne, jest 'chemia supramolekularna', ponieważ analizowane są wieloskładnikowe kompleksy molekularne stabilizowane oddziaływaniami niekowalencyjnymi. Z kolei, ze względu na potencjalne znaczenie aplikacyjne, te badania można uznać między innymi za wstępne badania farmaceutyczne, poszukujące nowych form leku. Przedmiotem omawianej rozprawy doktorskiej jest synteza nowych molekularnych kompleksów krystalicznych akrydyny i jej pochodnych z kwasami karboksylowymi.

Formalna charakterystyka pracy. Podstawą rozprawy doktorskiej jest 5 oryginalnych publikacji oraz 84-stronicowe opracowanie i aneksy (*Załącznik 1* – 46 stron) napisane w języku polskim.

Mgr Artur Mirocki w pięciu publikacjach zawarł wyniki badań 13 spośród 23 otrzymanych kryształów. Pozostałe 10 struktur jest analizowanych i opisywanych tylko w komentarzu doktoratu. Jest to działanie bardzo celowe, rozszerzające, systematyzujące i zwiększające wartość pracy doktorskiej. Do doktoratu załączone są również oświadczenia o udziałach współautorów publikacji. Doktorant jest korespondującym autorem czterech z nich; w trzech (D1-D3) szacuje swoje udziały na 75%, co moim zdaniem odpowiada prawdzie. Natomiast komunikat D4 jest jedno autorski. Ostatnia z publikacji (D5), którą mgr Artur Mirocki załączył oddając pracę pod ocenę komisji doktorskiej, była manuskryptem wysłanym do redakcji czasopisma. Obecnie jest opublikowana i została uzupełniona zgodnie z wymaganiami recenzentów, przez co przedstawia ona rozszerzony w stosunku do pierwotnej wersji zakres informacji. Ta publikacja była wykonywana we współpracy z zespołem naukowców z Włoch, podczas stażu naukowego Doktoranta na Università del Piemonte Orientale.

Tekst komentarza napisany jest w klasycznym formalnym układzie treści: *wstęp teoretyczny – cel – badania własne – podsumowanie – spis odnośników*. Część główna komentarza podzielona

jest na sześć rozdziałów, z których pierwsze przedstawiają przedmiot, cel i metodykę badań. Ten fragment pracy zajmuje 24 strony.

Mgr Artur Mirocki, redagując tekst komentarza, przyjął formę zbiorczych zestawień opisujących poszczególne własności wszystkich faz krystalicznych. W kolejnych podrozdziałach, zajmujących 41 stron i podsumowujących badania własne, zawarte są analizy:

1. geometrii sieci (parametry komórek elementarnych i ich grupy przestrzenne) z wyróżnieniem kryształów izostrukuralnych;
2. składu części symetrycznie niezależnych, czyli stechiometrii;
3. podziału na rodzaj kryształów;
4. sposobu ułożenia cząsteczek w sieci krystalicznej;
5. głównych sposobów agregacji cząsteczek przez wiązania wodorowe i stakingi $\pi\cdots\pi$.

Na kolejnych sześciu stronach przedstawiona została całościowa dyskusja tych wyników oraz wnioski. Spis cytowanej literatury zawiera 154 pozycje.

Do rozprawy dołączone są informacje o zrealizowanych przez Doktoranta projektach badawczych, o publikacjach w monografiach, wystąpieniach konferencyjnych, działaniach popularyzatorskich oraz na nośniku elektronicznym załączone są zbiory *.cif.

Na podkreślenie zasługuje *Załącznik 1*, w którym Doktorant zawarł informacje o każdym analizowanym kryształ. Są to zbiory danych opisujące: efektywne dopracowane metody syntezy, temperatury topnienia, budowę sieci, uzyskane końcowe parametry obliczeń, geometrię wiązań wodorowych i kontaktów $\pi\cdots\pi$.

Ocena merytoryczna pracy

Celem pracy mgr. Artura Mirockiego było otrzymanie wieloskładnikowych kryształów z udziałem 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny jako związku wiodącego. Doktorant zaplanował systematyczne prace, mając na uwadze ubogie osiągnięcia badawcze (kilka publikacji) uzyskane dotychczas dla faz krystalicznych tego związku oraz ważne znaczenie farmaceutyczne związków pochodnych akrydyny, w tym 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny.¹ Natomiast dla samej akrydyny i 9-aminoakrydyny badania kryształów kompleksów molekularnych są dość liczne.

Końcowym celem badań Doktoranta było otrzymanie wieloskładnikowych kryształów 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny z udziałem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), czyli faz zawierających dwie substancje czynne farmakologicznie.

Stąd początkowymi krokami były syntezy kryształów tego związku z kwasami karboksylowymi. Były to izomeryczne kwasy chlorowco-benzoesowe, a także kwasy karboksy-, hydroksy-, dinitro-, acetoksy- oraz metylo-nitro-benzoesowe. Jak łatwo zauważyć, kwasy te zawierają jeden pierścień fenyłowy, natomiast zastosowane przez Doktoranta w kolejnym etapie związku NLPZ – diklofenak, kwas tolfenamowy i naproksen – są cząsteczkami dwupierścieniowymi, mają one jednak grupy funkcyjne takie jak obecne w mniej rozbudowanych kwasach benzoesowych.

¹ Na marginesie – taka tematyka jest kontynuacją wieloletnich, rozbudowanych badań nad akrydynami, prowadzonych w laboratoriach gdańskich chemików, które zapoczątkowali profesorowie Zygmunt i Andrzej Ledóchowscy (PG).

Aby przeanalizować wpływ grup funkcyjnych cząsteczki 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny na sposób oddziaływań międzycząsteczkowych, mgr Artur Mirocki podjął również próbę otrzymania kompleksów samej akrydyny i 9-aminoakrydyny z wymienionymi cząsteczkami NLPZ.

Syntezy wyżej wymienionych faz były wykonywane przy użyciu różnych rozpuszczalników (metanol, etanol, izobutanol, tert-butanol, chlorek metylenu, dimetylosulfotlenek, chloroform, woda) lub ich mieszanin. Krystalizacje wykonywane były metodą odparowania rozpuszczalnika. Jedynie kokryształ **23** został otrzymany metodą mechanochemiczną.

Doktorant zmieniał również stechiometrię składników (3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3), stosując jako substancje wyjściowe monohydrat mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny, chlorowodorek 9-aminoakrydyny oraz akrydynę. Finalnie okazało się, że dla większości faz preferowana stechiometria akrydyna : kwas karboksylowy jest równa 1 : 1 (cztery wyjątki: związki **2**, **20-22**).

Główną metodą analityczną zastosowaną przez mgr. Artura Mirockiego była rentgenowska analiza strukturalna monokryształów.

Otrzymane przez Autora 23 produkty to fazy wieloskładnikowe, w większości są to hydraty lub solwaty. Bez rozpuszczalników krystalizują jedynie związki **2**, **19**, **21**, **22** i **23**. Również w większej części związki są solami (karboksylanami akrydyniowymi), a tylko dwa z nich można sklasyfikować jako typowe kokryształy zbudowane z cząsteczek obojętnych (związki naproksenu i akrydyny – **22** i **23**). Kokryształami soli są natomiast związki **2**, **20** i **21**. Jak można z tego wywnioskować, forma chemiczna (kationowa) wyjściowych akrydyn jest zachowana po współkrystalizacji; reakcje syntezy można opisać jako wymianę anionów: mleczanowy ↔ karboksylanowy, czy też chlorkowy ↔ karboksylanowy.

Na podstawie przeprowadzonych analiz Autor ustalił, że izostrukuralne są kryształy związków **5-7**, izostrukuralne są też pary związków **4** i **8** oraz **9** i **10**. Kryształy **5-7** zawierają w swojej budowie homologiczne aniony 3-chlorowco-benzoesowe (chloro, bromo i jodo), kryształy **4** i **8** są 3- oraz 4-fluorobenzoesanami, natomiast **9** i **10** są solwatowane, odpowiednio, przez cząsteczkę metanolu i etanolu.

Jak widać z tej pobieżnej prezentacji otrzymanych przez Doktoranta rodzajów postaci faz stałych, analiza zależności chemiczno-strukturalnych i korelacja wzajemnych wpływów cząsteczek i grup funkcyjnych nie jest łatwa. W obszernym podsumowaniu dysertacji zebrane są informacje o rodzajach oddziaływań międzycząsteczkowych, które są czynnikiem decydującym o funkcjonalności tych układów. Obok klasycznych i wspomaganych ładunkiem wiązań wodorowych (N—H...O, O—H...O), mogą to być kontakty C—H...(O/π) oraz stakingi fragmentów aromatycznych. Doktorant definiuje te wiązania i syntony oraz podaje ich charakterystykę strukturalną, używając do opisu systematyki zaproponowanej przez G.R. Desiraju. W Tabeli 6 mgr Artur Mirocki klasyfikuje i grupuje syntony stabilizowane przez wiązania wodorowe.

Dla związków **4**, **8**, **11** oraz **12** wyodrębnione są charakterystyczne centrosymetryczne układy heteroheksameryczne bis[...kation...rozpuszczalnik...anion...]₂ stabilizowane przez wiązania wodorowe N_(akrydyna)—H...O_(rozpuszczalnik), O_(rozpuszczalnik)—H...O_(grupa karboksylanowa) oraz N_(grupa aminowa)—H...O_(grupa karboksylanowa). Z kolei drugi centrosymetryczny lub pseudocentrosymetryczny heteroheksamer bis[...kation...rozpuszczalnik...anion...]₂ w związkach **1**, **3**, **5-7**, **14** oraz **18**,

angażuje oba atomy tlenu grupy karboksylanowej. Są to wiązania wodorowe: $O_{(\text{rozpuszczalnik})} - H \cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ i $N_{(\text{grupa aminowa})} - H \cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$.

Trzeci typ asocjacji powstaje bez udziału rozpuszczalnika, gdy pirydylowy atomu azotu bierze udział w wiązaniu wodorowym $N_{(\text{akrydyna})} - H \cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ (związki **2**, **9**, **10** oraz **15**). Wtedy najczęściej tworzy się centrosymetryczny heterotetramer bis[\cdots kation \cdots anion \cdots]₂ zbudowany z dwóch kationów oraz dwóch anionów, gdzie oprócz wymienionego wyżej wiązania wodorowego powstaje wiązanie wodorowe $N_{(\text{grupa aminowa})} - H \cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$.

Populacja wyżej opisanych asocjatów wynosi 4 lub 7, natomiast pozostałe cztery kryształy – **13**, **16**, **17** i **21** – nie dają się przyrównać do tych typów strukturalnych. Mają one właściwe sobie asocjacje, utworzone w nich heteroktamer lub heteroheksamery mają inną topologię, wynikającą z odmiennych grup funkcyjnych anionów lub innych rozpuszczalników.

Doktorant wnioskuje, że „w kryształach związków **1–18** występowanie heteroheksamerów oraz heterooktameru jest determinowane obecnością cząsteczek rozpuszczalnika; z kolei heterotetramery mogą się utworzyć zarówno w przypadku obecności lub braku cząsteczek rozpuszczalnika w kryształach, ale warunkiem koniecznym do ich utworzenia jest występowanie wiązania wodorowego $N_{(\text{akrydyna})} - H \cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$.”

Z drugiej strony należy stwierdzić, że pierwszorzędym czynnikiem odpowiedzialnym za samoorganizację w tej grupie kryształów są motywy stakingowe pierścieni aromatycznych. We wszystkich sieciach obecne są oddziaływania typu $\pi \cdots \pi$ pomiędzy aromatycznymi pierścieniami sąsiednich kationów 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowych lub 9-aminoakrydyniowych. Tworzą one co najmniej pary równoległych cząsteczek, a w większości przypadków – stosy. Obszary stakingu są mniejsze w przypadku kryształów akrydyny, jednak współkryształizuje ona z komponentami o większych cząsteczkach i w innym składzie stechiometrycznym. W poszczególnych kryształach występują różnice we wzajemnej orientacji układów aromatycznych, różne są ich przesunięcia względem siebie, odległości i obszary nakrywania, ale motyw jest stały. Ta stała cecha jest przyczyną zdolności interkalacyjnych tych cząsteczek pomiędzy fragmenty aromatyczne biopolimerów.

Ważnym osiągnięciem rozprawy doktorskiej mgr. Artur Mirockiego jest opracowanie warunków syntezy nowych wieloskładnikowych kryształów pochodnych akrydyny z jedno- i dwu-podstawionymi kwasami karboksylowymi. Jest to istotny element nowości naukowej. Badania strukturalne tych faz stałych i wynikające z nich wnioski mogą posłużyć do prac aplikacyjnych jak i dalszych projektów w zakresie inżynierii krystalicznej. Niezbędne byłoby w takich przypadkach uzupełnienie badań innymi metodami, np. spektroskopowymi czy termicznymi.

Charakterystyka redakcji tekstu. Istotnych błędów merytorycznych w komentarzu do rozprawy doktorskiej nie znalazłam, jest napisana logicznie i poprawną polszczyzną. Zauważyłam kilka przypadków „literówek” i użycia potocznych wyrażen (żargonu laboratoryjnego). Czytanie tego opracowania utrudnia nieco brak podziału na podrozdziały, przez co zlewają się omawiane treści.

Rysunek 5 (na stronie 16) przytacza sposoby orientacji układów aromatycznych i towarzyszy temu dość enigmatyczny podpis, szczególnie dla układów 4 i 5. Poproszę o wyjaśnienia tego zagadnienia na egzaminie lub na obronie.

Pojawiające się na stronie 31 wyrażenie „atomy wodoru ... zostały udokładnione” i „podczas udokładniania atomów wodoru..”, są niezbyt precyzyjne – brakuje w nich słowa *parametry*.

Wnioski końcowe. W rozprawie doktorskiej zarówno prezentacja jak i dyskusja wyników są precyzyjne i logiczne. Dobór bardzo jednolitego materiału chemicznego i odpowiednia metodyka badań umożliwiły spójną dyskusję wyników. Powyższe wyniki badań stanowią bardzo istotny wkład w osiągnięcia nauki, a w szczególności – chemii supramolekularnej. Prace z tematyki doktoratu zostały opublikowane w 5 publikacjach. Wszystkie prace ukazały się w czasopismach prestiżowych dla tej dziedziny badań (CrystEngComm, Crystals, Materials, Zeitschrift fuer Kristallographie NCS).

W komunikatach konferencyjnych (w liczbie 7) mgr Artur Mirocki prezentował badania związków z doktoratu. Jest też współautorem dwóch artykułów w wydawnictwie monograficznym *Poszerzamy horyzonty*. Brał również udział w imprezach popularyzujących naukę.

W czasie studiów doktoranckich uzyskał na swoje badania finansowanie czterech projektów i prowadził badania w czasie zagranicznego stażu naukowego na Università del Piemonte Orientale (Alessandria, Włochy), pod opieką prof. Marco Milanese.

Posumowanie opinii

Należy podkreślić, że prezentowana dysertacja mgr. Artura Mirockiego ukazuje Go jako osobę twórczą, pełną pomysłów naukowych i gwarantującą rzetelne badania na wysokim poziomie. Zrealizował On cele swojego doktoratu przedstawionego w celu uzyskania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, dyscyplina nauki chemiczne. Jego rozprawa doktorska pt. *Otrzymywanie oraz charakterystyka strukturalna wieloskładnikowych kryształów zawierających akrydynę lub jej pochodne: 9-aminoakrydynę oraz 6,9-diamino-2-etoksyakrydynę*, którą Rada Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego przedstawiła mi do oceny, spełnia wszelkie wymogi określone w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 16 marca 2021 r. (Dz.U. 2021, poz. 478, art.186).

Na tej podstawie wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr. Artura Mirockiego do publicznej obrony.

Jednocześnie, mając na uwadze naukowy poziom Jego doktoratu i dotychczasowy dorobek naukowy, wnioskuję w wyróżnienie pracy doktorskiej mgr. Artura Mirockiego.


/Anna E. Koziół/