



UNIWERSYTET IM. ADAMA MICKIEWICZA W POZNANIU

Wydział Chemii

Prof. dr hab. Maciej Kubicki

Poznań, 21 lipca 2023

Zakład Krystalografii

Wydział Chemii UAM

Recenzja

rozprawy doktorskiej przedstawionej przez p. mgr. farm. Dominika Langer

Pan mgr farm. Dominik Langer przedstawił rozprawę doktorską, wykonaną pod kierunkiem dr hab. Ewy Tykarskiej, prof. UM jako promotora i dr Barbary Wicher jako promotora pomocniczego, zatytułowaną *Rentgenowska analiza strukturalna i charakterystyka fizykochemiczna pochodnych kwasu glicyretynowego i oleanolowego o potencjalnym zastosowaniu w medycynie*. Uchwałą nr 41/2023 z dnia 20 czerwca 2023 Kapituła Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu powierzyła mi zaszczyt i przyjemność dokonania oceny tej rozprawy.

Praca oparta jest na cyklu czterech artykułów opublikowanych w dobrych i bardzo dobrych czasopismach: dwa w Acta Crystallographica part B (5-letni IF 2,1) i po jednym w International Journal of Molecular Science (5-letni IF 6,2) i European Journal of Medicinal Chemistry (5-letni IF 6,8). Należy tu nadmienić, że względnie niski IF części B Acta Crystallographica nie oddaje szacunku, jakim to czasopismo cieszy się „w branży”; publikacja tam jest świadectwem opanowania rzemiosła w stopniu wysokim. Trzy pierwsze prace to artykuły oryginalne, czwarta to praca przeglądowa dość luźno związana z poprzednimi trzema (żadna z nich nie jest

MK

cytowana). We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, a w pracy przeglądowej dodatkowo jednym z dwóch autorów korespondencyjnych. Oświadczenia współautorów i Doktoranta nie pozostawiają wątpliwości co do Jego roli w powstaniu tych artykułów; rola ta to praca doświadczalna, analiza wyników i przygotowywanie publikacji we współpracy z Promotorem, a więc tak, jak powinno to wyglądać.

Praca zawiera, oprócz wspomnianych publikacji, bardzo porządnie zredagowany autoreferat, w którym na trzydziestu z górą stronach znajduje się wprowadzenie w tematykę, założenia i cel pracy oraz omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy, całość kończy ponad 100 pozycji poprawnie i roztropnie cytowanej literatury przedmiotu.

Wcześniej zamieszczone zostały – również porządnie zredagowane – informacje o aktywności naukowej i zawodowej Doktoranta, wykaz Jego publikacji i komunikatów zjazdowych.

Dysertacje w takiej formie jak p. mgr. Langer są dla mnie trudne do recenzowania, jako że zawarte w nich wyniki naukowe podlegały już procesowi oceny, recenzji, peer review, jakkolwiek to nazwiemy, więc rola recenzenta jest w zasadzie wtórna. Mogę z przekonaniem stwierdzić, że publikacje będące zasadniczą treścią dysertacji są w dużej mierze dziełem Doktoranta, że postawił i rozwiązał istotny problem naukowy wykazując przy tym znajomość odpowiednich technik doświadczalnych, obliczeniowych, umiejętność analizowania – także krytycznego – uzyskanych wyników. Właściwie mógłbym w tym momencie przejść do konkluzji... ale przyjrę się jeszcze bliżej autoreferatowi.

Zaczyna się wstępem dotyczącym struktury i właściwości bohaterów rozprawy, kwasów glicyretynowego i oleanolowego. Autor krótko, ale interesująco opisuje zasadnicze cechy struktury obu kwasów, powody badania ich estrów (co

Wue

prawda pojawia się tu dość niezgrabne pojęcie „wprowadzenia do grupy karboksylowej podstawników estrowych”). Następnie analiza danych z bazy CSD pozwala na wskazanie zasadniczych cech struktury kryształów omawianych związków. Autor omawia dwa rodzaje wstęp tworzonych w tych kryształach – tu pojawia się po raz pierwszy stwierdzenie, o które chciałbym dopytać, mianowicie o stabilizację motywów oddziaływaniami van der Waalsa. To określenie jest tak pojemne, że w zasadzie zawsze prawdziwe... jakie to oddziaływania? Skąd pewność, że są one stabilizujące? Nie zawsze można wskazać pojedyncze oddziaływania, pojedyncze kontakty, które miałyby decydować o strukturze (por. bardzo ciekawą pracę Dunitza i Gavezzottiego z 2005 roku). Warto byłoby może trochę więcej napisać o niewątpliwym związku typu warstwy z symetrią (translacja *vs.* osie śrubowe).

A przy okazji – co oznaczają czerwone kulki na rys. 2? Jeśli to są atomy tlenu, to dlaczego tylko one są w ten sposób przedstawione?

Po takim wstępie następuje określenie założeń i celu pracy. Celem, deklarowanym przez Doktoranta, jest „zbadanie motywów strukturalnych w kryształach estrów, analiza oddziaływań międzycząsteczkowych, poszukiwanie odmian polimorficznych, charakterystyka termiczna wybranych kryształów”, a także „rozstrzygnięcie, które z dwóch oddziaływań międzycząsteczkowych (chodzi o wiązania wodorowe i oddziaływania van der Waalsa, przyp. MK) odgrywa kluczową rolę w asocjacji cząsteczek”. Tu wracam do poprzedniego pytania – w jaki sposób można rozstrzygnąć, które oddziaływania międzycząsteczkowe (rozumiane zapewne jako oddziaływania atom – atom, atom – układ atomów lub układ atomów – układ atomów) odgrywają kluczową rolę?

Następnie Autor prezentuje dobrze zaplanowane etapy badań, które, jak się wydaje, zrealizowano w pełni.

Po tych wstępnych uwagach p. mgr Langer opisuje najważniejsze wyniki prac, wchodzących w skład rozprawy. Opis jest ciekawy, wyczerpujący i – muszę przyznać

Mec

– bardzo pozytywnie odbiega od średniego poziomu innych tego typu opisów, umieszczanych w pracach, które miałem przyjemność wcześniej recenzować.

Ponieważ, jak wspomniałem, prace te przeszły wymagające recenzje i zostały opublikowane w dobrych czasopismach, nie będę się szczegółowo odnosił do ich zawartości. Pozwolę sobie w zamian zadać kilka pytań, niebędących zarzutami, a raczej głosami w dyskusji tudzież problemami napotkanymi przez zaciekawionego czytelnika.

1. Autor (s. 28) wiąże rodzaj tworzonej wstęgi z długością najkrótszego parametru komórki elementarnej; obserwacja jest z pewnością trafna, ale czy mógłby zaproponować jakieś wyjaśnienie tego faktu? Czy specyficzne grupy funkcyjne preferują któryś z parametrów, a więc i którąś z wstęp? Czy Doktorant potrafiłby przewidzieć formy innych pochodnych?
2. Czy w strukturze z $Z'=2$ obserwuje się jakąś pseudosymetrię?
3. Uwaga: nie podoba mi się nomenklatura typu „estru 11-okso n-butyłowego OA”; to jest chyba raczej ester n-butyłowy 11-okso-OA?
4. Czy Autor próbował użyć innych parametrów izostrukuralności (podobieństwo komórek elementarnych, czy położenia atomów w strukturach)?
5. Pojawia się kilka razy niezbyt fortunne (albo niezrozumiałe dla mnie) określenie „cząsteczki przenikają się” – czy Doktorant mógłby je bliżej wyjaśnić?
6. Jak Autor wyjaśni różnice w temperaturach przejść fazowych wyznaczonych za pomocą DSC i dyfrakcji monokryształu? Czy próbowano dodatkowo użyć dyfrakcji na polikryształach?
7. Co oznacza „rozszerzalność cieplna podstawników estrowych”? Jak ją zdefiniować, a co ważniejsze, jak ją mierzyć?
8. Przemiana fazowa monokryształ – monokryształ jest zawsze ciekawa. Bardzo chętnie posłucham, jak Autor wyobraża sobie szczegóły mechanizmu opisanej przez Niego przemiany, trochę poza czysto fenomenologicznym opisem.

9. Ciekaw jestem opinii Doktoranta na temat obliczeń energii oddziaływań międzycząsteczkowych, w szczególności porównania wyników uzyskanych za pomocą PIXEL i CrystalExplorer.
10. Co oznacza (s. 38), że rozpuszczalnik został usunięty ze struktury?
11. Jak duże są „niewielkie puste przestrzenie” (s. 41)?

Pragnę ponownie podkreślić, że pytania te wynikają z ciekawości i/lub niewiedzy i w żaden sposób nie wpływają na wysoką ocenę całej rozprawy. Publikacje zamieszczone w cyklu potwierdzają, że p. mgr Dominik Langer jest już samodzielnym naukowcem, potrafiącym stawiać pytania, znajdować sposoby na znalezienie odpowiedzi, używać odpowiednio dobranych narzędzi, a w końcu analizować uzyskane wyniki, odpowiedzieć na swoje pytania i znajdować kolejne.

Tak zwany, z nieznanych mi bliżej przyczyn, recenzencki obowiązek nakazywałby teraz wspomnienie o błędach redakcyjnych, literówkach, pomyłkach w opisach rysunków i tak dalej. Oczywiście, takie pomyłki w pracy się znajdują... ale nie widzę powodu (innego niż udowodnienie, że jednak pracę przeczytałem), by się tym zajmować, jako że praca jest zredagowana starannie. Może tylko zauważę, że rozmiar wielu rysunków jest małą szykaną wobec ludzi starszych 😊, a wspomnianie o „pionowym” czy „bardziej poziomym” kierunkach orientacji warstw czy łańcuchów nie ma odniesienia do rzeczywistej struktury kryształów.

Podsumowując:

Na podstawie szczegółowej analizy rozprawy zatytułowanej „Rentgenowska analiza strukturalna i charakterystyka fizykochemiczna pochodnych kwasu glicyretynowego i oleanolowego o potencjalnym zastosowaniu w medycynie.” stwierdzam, że rozprawa ta spełnia bez zastrzeżeń wymagania stawiane pracom doktorskim w myśl obowiązującej Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Wnoszę tym samym o dopuszczenie Pana mgr. farm. Dominika Langer do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

