

Załącznik 2

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko

Bartosz Zarychta

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

2002 Tytuł magistra na kierunku Chemia, Chemia Podstawowa i Stosowana, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego, Opole.

2008 Stopień doktora nauk chemicznych nadany uchwałą Rady Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego, Opole. Tytuł rozprawy: *Struktura i przemiany fazowe w wybranych halogenoantymonianach(III) i bizmutanach(III) z kationami organicznymi*. Promotor: prof. dr hab. inż. Jacek Zaleski. Rozprawa doktorska z wyróżnieniem.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1 października 2002 – 30 września 2008 Asystent, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii, Uniwersytet Opolski.

1 kwietnia 2006 -31 grudnia 2006 Asystent, Laboratorium CRM², Uniwersytet Henri Poincare, Nancy I, Francja.

29 stycznia 2015 - 28 stycznia 2016 Post-doktor, Wydział Chemii i Biologii, Uniwersytet Toledo, Toledo, Ohio, USA.

1 października 2008 – do chwili obecnej Adiunkt, Wydział Chemii (do 30.09.2008 Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii), Uniwersytet Opolski.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311)

A) Tytuł osiągnięcia naukowego:**MODELOWANIE ROZKŁADU GĘSTOŚCI ELEKTRONOWEJ JAKO
NARZĘDZIE OPTYMALIZACJI STRUKTURY KRYSZTAŁICZNEJ****B) Wykaz publikacji (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)**

Osiągnięcie naukowe składa się z serii 6 oryginalnych prac (**H1-H6**). Całkowity Współczynnik *Impact factor* (IF) dla osiągnięcia obliczony na podstawie wartości zgodnych z datą publikacji i przy użyciu bazy danych Journal Citation Reports wynosi 21,814 (punktacja MNiSW = 205). Łączna liczba cytowań dla serii publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi 40 bez autocytowań (19.02.2019). Nazwisko autora korespondencyjnego jest oznaczone gwiazdką (*).

N° autorzy, data wydania, tytuł publikacji, tom, strony, impact factor z roku wydania, oszacowanie wkładu własnego

H1 Zarychta, B., Zaleski, J., Kyziół, J., Daszkiewicz, Z., Jelsch, C.*: *Charge-density analysis of 1-nitroindoline: Refinement quality using free R factors and restraints* (2011) *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 67 (3), 250-262. (IF₂₀₁₁ = 2.286, MNiSW = 25)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu pracy, wykonaniu eksperymentu dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na próbce, modelowaniu i analizie rozkładu gęstości elektronowej, analizie strukturalnej, interpretacji wyników, napisaniu i edycji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

H2 Gajda, K., Daszkiewicz, Z., Kozubek, E., Ejsmont, K., Zarychta, B.*: *Theoretical multipolar atom model transfer in nitro-derivatives of N-methylaniline* (2014) *Crystal Growth and Design*, 14 (11), 5737-5748. (IF₂₀₁₄ = 4.558, MNiSW = 40)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu pracy, wykonaniu eksperymentu dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na próbkach, modelowaniu i analizie rozkładu gęstości elektronowej, na analizie strukturalnej, interpretacji wyników. A także na opiece nad obliczeniami wykonanymi przez

doktorantkę mgr. Katarzynę Gajdę, której jestem aktualnie promotorem pomocniczym oraz magistrantkę Ewelinę Kozubek, której byłem promotorem pracy magisterskiej. Napisałem również manuskrypt oraz poprawiałem go po recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

- H3 Zarychta, B.,** Lyubimov, A., Ahmed, M., Munshi, P., Guillot, B., Vrielink, A., Jelsch, C.*: *Cholesterol oxidase: Ultrahigh-resolution crystal structure and multipolar atom model-based analysis* (2015) *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 71, 954-968. (IF₂₀₁₅ = 2.512, MNiSW = 45)

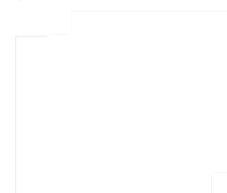
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu końcowego udokładnienia struktury białka, transferze danych multipolowych, obliczeniach własności rozkładu gęstości elektronowej. Wykonałem analizę oddziaływań pomiędzy białkiem i jego kofaktorem FAD i przeanalizowałem drugorzędową budowę białka. Interpretowałem wyniki i napisałem rozdziały 'Protein charge-density model' oraz 'Electrostatic potential'. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- H4 Chua, Z.,** Gianopoulos, C.G., **Zarychta, B.,** Zhurova, E.A., Zhurov, V.V., Pinkerton, A.A.*: *Inter- and intramolecular bonding in 1, 3, 5-triamino-2, 4, 6-trinitrobenzene: An experimental and theoretical quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) analysis* (2017) *Crystal Growth and Design*, 17 (10), 5200-5207. (IF₂₀₁₇ = 3.972, MNiSW = 40)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na uczestnictwie w pomiarach dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego, udokładnieniach i obliczeniach teoretycznych rozkładu gęstości elektronowej. Uczestniczyłem również w interpretacji wyników. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- H5 Chua, Z., Zarychta, B.,** Gianopoulos, C.G., Zhurov, V.V., Alan Pinkerton, A.*: *Revisiting the charge density analysis of 2,5-dichloro-1,4-benzoquinone at 20 K* (2017) *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 73 (4), 654-659. (IF₂₀₁₇ = 6.467, MNiSW = 30)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na uczestnictwie w pomiarach dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego, udokładnieniach i obliczeniach teoretycznych rozkładu gęstości elektronowej. Uczestniczyłem również w interpretacji wyników.



Mój udział procentowy szacuję na 40%.

- H6** Dziuk, B., Gianopoulos, C.G., Ejsmont, K., **Zarychta, B.***: *Self-assembly mechanism based on charge density topological interaction energies* (2018) *Structural Chemistry*, 29, 703-713. (IF₂₀₁₈ = 2.019, MNiSW = 25)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu pracy, wykonaniu syntezy, krystalizacji oraz eksperymentu dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na próbkach, modelowaniu i analizie rozkładu gęstości elektronowej, interpretacji wyników. A także na opiece nad zadaniami wykonanymi przez doktoranta mgr. Błażeja Dziuka, którego jestem promotorem pomocniczym. Napisałem również manuskrypt oraz poprawiałem go po recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Kopie publikacji znajdują się w załączniku 4. Oświadczenia współautorów dot. ich wkładu w procesie powstawania publikacji znajdują się w załączniku 5. Dwóch współautorów publikacji **H1** jest zmarłych, t.j. prof. Jacek Zaleski i prof. Janusz Kyzioł, ich oświadczenie jest podpisane w ich imieniu, przez Dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu Opolskiego, prof. Piotra Wieczorka.

C) Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

WSTĘP

Inżynieria i modelowanie molekularne to szczególnie szybko rozwijające się obszary chemii. Ułatwiają one projektowanie nowych materiałów o kontrolowanych i przewidywalnych właściwościach. Wpływ krystalografii na te dyscypliny oraz na ogół społeczeństwa ze względu na tempo rozwoju jej licznych zastosowań jest niekwestionowany. Dzięki dostępności synchrotronowych źródeł promieniowania wysokiej jakości i krio-krystalografii w bardzo niskich temperaturach ($T \approx 100$ K dla przystawki azotowej lub nawet $T \approx 10-30$ K dla przystawki helowej) jakość danych dyfrakcyjnych stale poprawia się zarówno pod względem stosunku sygnału do tła jak i rozdzielczości. Możliwości w zakresie chemii obliczeniowej czy biologii (obliczenia

kwantowe i klasyczne symulacje molekularne) również się poszerzają wraz ze stałym wzrostem mocy obliczeniowej komputerów. Ze względu na bezustanny postęp w krytalografii, obszar analizy rozkładu gęstości elektronowej w małych cząsteczkach przyciąga ogromną uwagę społeczności naukowej i oczekuje się, że badania te staną się znacznie bardziej intensywne w przyszłości. Doskonałość tych badań nie pozostaje niezauważona; naukowcy nadal osiągają znaczące postępy w tej dziedzinie.

Dane do analizy rozkładu gęstości elektronowej można uzyskać zarówno eksperymentalnie w stanie krystalicznym na podstawie dyfrakcji rentgenowskiej o bardzo wysokiej rozdzielczości (Coppens, 1967, 1997, 1998, Lecomte, 1995, Koritsanszky i Coppens, 2001), jak i teoretycznie z obliczeń kwantowo-mechanicznych dla izolowanych cząsteczki lub/i w stanie stałym. Dodatkowo sam model gęstości elektronowej można uzyskać przez przetransferowanie atomowych parametrów multipolowych z badań eksperymentalnych (Zarychta *i in.*, 2007, Domagała *i in.*, 2012) lub teoretycznych (Volkov *i in.*, 2007, Dominiak *i in.*, 2007; Dittrich *i in.*, 2006). W 1991 roku Brock wraz ze współpracownikami (Brock *i in.*, 1991) zaproponowali transfer atomowych parametrów multipolowych wyznaczonych dla cząsteczki perylenu, do poprawy opisu drgań atomowych w kryształach naftalenu i antracenu. Metoda ta opiera się na założeniu, że rozkład gęstości ładunku jest podobny w różnych, ale spokrewnionych ze sobą cząsteczkach w kryształach. W takim podejściu zaniedbuje się charakterystyczne właściwości elektronowe, np. zniekształcenia chmur elektronowych ze względu na udział struktur mezomerycznych w hybrydzie rezonansowej lub polaryzację atomów powiązanych oddziaływaniami międzymolekularnymi. Niemniej jednak przeniesione parametry multipolowe do sferycznego modelu atomu struktury cząsteczki znacząco poprawiły geometrię molekularną i umożliwiły dokładniejszy opis parametrów drgań termicznych atomów. Parametry rozkładu gęstości elektronowej mogą być również przenoszone z baz danych multipolowych. Obecnie opracowano trzy takie bazy danych: jedną eksperymentalną (ELMAM/ELMAM2) (Zarychta *i in.*, 2007, Domagała *i in.*, 2011) oraz dwie biblioteki danych pochodzących z obliczeń teoretycznych: UBDB - University of Buffalo DataBank asferyczny atom (Volkov *i in.*, 2007, Dominiak *i in.*, 2007) oraz baza danych Invariom (Dittrich *i in.*, 2006), które porównane są w Tabeli 1. Dane teoretyczne do wymienionych baz oparte są na obliczeniach wykonywanych dla izolowanych cząsteczek, zatem nie uwzględniają one efektów związanych z oddziaływaniami międzycząsteczkowymi, takich jak wiązania

wodorowe (polaryzacja chmury elektronowej). Eksperymentalna baza danych również nie jest idealna, ponieważ uśrednione parametry eksperymentalne przenoszą tylko uśrednioną informację o wspomnianych efektach. W związku z tym unikalny charakter struktury elektronowej i struktury ciała stałego badanej cząsteczki może być zaniedbany. Ostatnio Capelli i współpracownicy (Capelli *i in.*, 2014) wprowadzili tzw. atomowe udokładnienie Hirshfelda (z *ang.* Hirshfeld Atom Refinement, HAR). W metodzie tej zastosowano pseudo-atomy (Dittrich *i in.*, 2013), opisujące rozkład gęstości elektronowej, na bazie której wykonywane jest udokładnienie parametrów pozycji atomów oraz drgań termicznych. Efektem zastosowania tego podejścia było poprawienie opisu drgań termicznych atomów ciężkich oraz parametrów pozycyjnych atomów.

Tabela 1.
Porównanie baz danych multipolowych.

	Baza Invariom	UBDB	ELMAM/ELMAMII
Zakres transferowalności	Zasady empiryczne	Statystyka	Zasady empiryczne / statystyka
Konstrukcja bazy	Optymalizacja geometrii cząsteczek	Obliczenia dla geometrii cząsteczek z bazy CSD	Udokładnienie multipolowe eksperymentalnych danych z dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego
Użyta metoda	B3LYP, D95++ (3df,3pd)	B3LYP, 6–31G*	Dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego
Główny cel	Udokładnienie struktury, wyznaczenie właściwości	Udokładnienie struktury, wyznaczenie właściwości	Udokładnienie struktury, wyznaczenie właściwości
Znane zalety/wady	Nie uwzględnia efektów wiązań wodorowych	Nie uwzględnia efektów wiązań wodorowych	Uwzględnia uśrednione efekty wiązań wodorowych
	Łatwo poszerzalna	Łatwo poszerzalna	Do rozbudowy wymagany eksperyment wysokorozdzielczy XRD

Metoda HAR pozbawiona jest konieczności używania uogólnionych baz danych multipolowych, ponieważ rozkład gęstości elektronowej jest stale dostosowywany do zmian w geometrii badanej cząsteczki. Jednakże autorzy wskazują na pewne ograniczenia tego podejścia. Metoda HAR wykorzystuje molekularne funkcje falowe, więc aplikacja do układów krystalicznych może nie być idealna. W związku z czym metoda może wymagać użycia periodycznych obliczeń w celu uzyskania funkcji falowej.

CEL BADAWCZY I OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

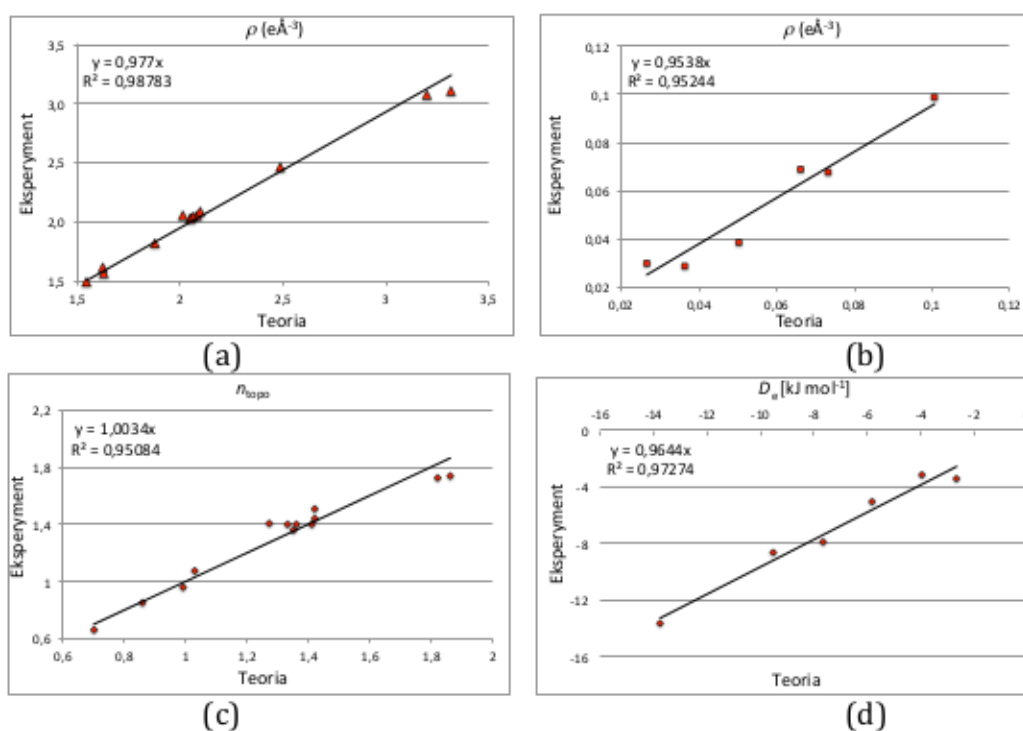
Analiza topologiczna rozkładu gęstości elektronowej była przedmiotem moich zainteresowań przez cały okres mojej pracy naukowej. Obecnie na świecie ogromną uwagę poświęca się modelowaniu eksperymentalnego i teoretycznego rozkładu gęstości elektronowej, a ze względu na rosnącą moc obliczeniową superkomputerów oraz rozwój metod chemii kwantowej, te drugie stały się stosunkowo łatwo dostępne. Mogą służyć one nie tylko jako źródło samej analizy topologicznej, ale także jako modele referencyjne dla badań eksperymentalnych.

W oparciu o moje badania i doświadczenie, które nabyłem we współpracy z międzynarodowymi partnerami, zaproponowałem praktyczną i skuteczną metodę transferu teoretycznego modelu atomu multipolowego (MAM) w celu poprawy modelu atomu niezależnego (MAN). Metoda ta wykorzystuje obliczone współczynniki struktury wyznaczone z obliczonych, periodycznych funkcji falowych. Eksperymentalna struktura krystaliczna jest użyta jako wejściowa do obliczeń teoretycznych w stanie stałym. Główną ideą proponowanej metody jest zastąpienie, lecz bez znaczących kosztów eksperymentalnych i obliczeniowych, modelu atomu sferycznego modelem multipolowym i uzyskanie wiedzy na temat rozkładu gęstości elektronowej badanej cząsteczki. Podejście to może być przydatne nie tylko w opisie i weryfikacji właściwości chemicznych, ale także w poprawie geometrii cząsteczki i opisu drgań termicznych atomów, wynikiem czego jest uzyskanie niższego krystalograficznego współczynnika rozbieżności R jak i dokładniejszych faz w porównaniu z tradycyjnym udokładnieniem modelu atomu niezależnego.

1. Optymalizacja rozkładu gęstości elektronowej oraz struktury cząsteczkowej

W przypadku analizy gęstości elektronowej małych cząsteczek, wymagana rozdzielczość eksperymentalna powinna być mniejsza niż $0,5 \text{ \AA}$. Przy takiej rozdzielczości zazwyczaj nie ma konieczności nakładania ograniczeń stereochemicznych na model cząsteczki, z wyjątkiem atomów wodoru lub atomów nieuporządkowanych. Niemniej jednak, gdy do eksperymentu wykorzystywany jest sprzęt "seryjny", dostosowany do podstawowych badań strukturalnych, osiągnięcie takiej rozdzielczości jest utrudnione i zastosowanie modelu związanego ograniczeniami stereochemicznymi

może być konieczne. Należy to robić bardzo ostrożnie i krytycznie analizować wyniki na wszystkich etapach udokładnienia danych. W przypadku badań nad rozkładem gęstości elektronowej struktury 1-nitroindoliny (**H1**) próbkę zmierzono za pomocą dyfraktometru zaopatrzonego w detektor CCD (z *ang.* Charge-Coupled Device). Detektory te znane są z występującego problemu z integracją silnych refleksów niskokątowych oraz słabych refleksów wysokokątowych ze względu na zjawisko rozszczepiania się wiązki ugiętej na pochodne $K\alpha_1$ i $K\alpha_2$ (Zhurov *i in.*, 2008). W badaniach nad strukturą 1-nitroindoliny, początkowy eksperymentalny model rozkładu gęstości elektronowej pozostawiał wiele do życzenia. W związku z tym, obliczony model uzyskany z danych teoretycznych stał się modelem referencyjnym dla eksperymentalnego. W ramach publikacji **H1**, we współpracy z dr. Christianem Jelschem z Uniwersytetu Henri Poincare (Francja), zaproponowałem metodę weryfikacji poprawności i oceny modelu gęstości elektronowej. Weryfikacja opierała się na udokładnieniu swobodnego współczynnika rozbieżności *R-free*, który rutynowo jest stosowany w krystalografii białek. W podejściu tym przeprowadziłem serię kompleksowych udokładnień *R-free*, stosując różne wartości odchyłeń standardowych (od 0,0001 do 0,1) dla ograniczeń, w których atomy równoważne chemicznie miały mieć podobny rozkład gęstości elektronowej, tzn. podobne współczynniki ekspansji i kontrakcji (κ i κ') oraz populacji multipolowych. Dodatkowo rozpatrywałem również ograniczenia dla lokalnej symetrii gęstości elektronowej na atomach. Model o najniższych wartościach uśrednionych czynników *R-free*, użyty został jako model optymalny dla zastosowanych wartości odchyłeń standardowych. Wartości te zostały zaimplementowane w modelu końcowym. Uzyskany w ten sposób rozkład gęstości elektronowej cząsteczki okazał się zarówno fizykalnie możliwy jak i zbieżny z modelem teoretycznym. Współczynnik korelacji pomiędzy wartościami statycznej gęstości elektronowej w przestrzeni dla teorii i eksperymentu wynosił 87%, a współczynnik średniej kwadratowej (r.m.s.) 0,92. Co więcej, korelacja między wartościami parametrów analizy topologicznej rozkładu gęstości elektronowej pokazała jeszcze lepszą zgodność (Rys. 1). Wartości współczynników korelacji Pearsona pomiędzy doświadczeniem i teorią dla: całkowitej gęstości elektronowej w punktach krytycznych (z *ang.* Bond Critical Points, BCP) oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych, wartości topologicznego rzędu wiązań kowalencyjnych oraz wartości energii dysocjacji oddziaływań międzycząsteczkowych mieszczą się w zakresie od 0,95 do 0,98.



Rysunek 1. Korelacja pomiędzy danymi uzyskanymi z eksperymentu oraz teorii: (a) całkowita gęstości elektronowa w punktach krytycznych wiązań kowalencyjnych; (b) całkowita gęstość elektronowa w punktach krytycznych wiązań międzycząsteczkowych; (c) topologiczny rząd wiązania; (d) energia dysocjacji oddziaływań międzycząsteczkowych dla 1-nitroindoliny (**H1**).

W rezultacie odpowiednie zastosowanie optymalnego schematu odchyień standardowych dla ograniczeń stosowanych w udokładnieniu rozkładu gęstości elektronowej sprawiło, że końcowy wynik był fizycznie wiarygodny i znaczący. Ponadto proponowane podejście można uznać za nową metodę oceny modelu gęstości elektronowej, zwłaszcza w świetle przyszłych zastosowań w krystalografii białek o wysokiej rozdzielczości.

Warto wspomnieć, że publikacja **H1** została wykorzystana w artykule Międzynarodowego Związku Krystalograficznego (z *ang.* International Union of Crystallography, IUCr) pt. "Publication standards for crystal structures" (Sine Larsen, Przewodniczący IUCr, Gernot Kostorz, Naczelny Edytor, IUCr Journals <https://www.iucr.org/home/leading-article/2011/2011-06-02>), gdzie autorzy wystosowali swoisty apel naczelnego edytora czasopism Związku, Gernota Kostorza w którym, zaprasza wszystkich do udziału w programie zachęcania autorów do udostępniania plików w formacie CIF (z *ang.* Crystallographic Information File) oraz plików z czynnikami struktury dla każdej opublikowanej struktury, łącznie

z wykorzystaniem serwisów elektronicznych takich jak 'checkCIF' do unikania błędów i zapewnienia wysokiej jakości publikacji naukowych.

Wysoka korelacja pomiędzy doświadczalnymi i teoretycznymi parametrami gęstości elektronowej oraz koniecznym wysiłkiem wymaganym do modelowania wiarygodnego eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej zainspirowała mnie do znalezienia nowej praktycznej i skutecznej metody wyznaczania rozkładu tej funkcji. Tutaj przydały się moje wcześniejsze badania przeprowadzone przed uzyskaniem stopnia doktora, koncentrujące się na transferowalności multipolowego modelu atomu (Zarychta *i in.*, 2007). Zaproponowałem sposób wykorzystania obliczonych czynników struktury wysokiej rozdzielczości z periodycznych funkcji falowych jako źródła modelu multipolowego dla struktur związków mierzonych eksperymentalnie w rozdzielczości atomowej. W ramach publikacji **H2** zaproponowałem metodę zwaną "udokładnieniem MAM (Modelu Atomu Multipolowego)". Metodę tę zastosowałem do struktur trzech nitropochodnych N-metyloaniliny, tj. N-metylo-2-nitroaniliny, N-metylo-3-nitroaniliny, oraz N-metylo-4-nitroaniliny. Kryształy tych związków zostały zmierzone za pomocą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego w standardowej rozdzielczości 0,7 Å. Zaproponowana metoda składa się z czterech następujących etapów:

- (i) periodyczne obliczenia kwantowo-mechaniczne w stanie stałym w celu uzyskania teoretycznych czynników struktury badanego układu;
- (ii) standardowe udokładnienie modelu multipolowego w oparciu o teoretyczne czynniki struktury z pkt. (i) i geometrię molekularną otrzymaną z eksperymentu dyfrakcyjnego;
- (iii) przeniesienie teoretycznych parametrów multipolowych do eksperymentalnie wyznaczonego modelu atomowego (sferycznego);
- (iv) udokładnienie współrzędnych atomowych i parametrów drgań termicznych względem eksperymentalnych czynników strukturalnych w obecności przeniesionych parametrów multipolowych (ostateczne udokładnienie MAM).

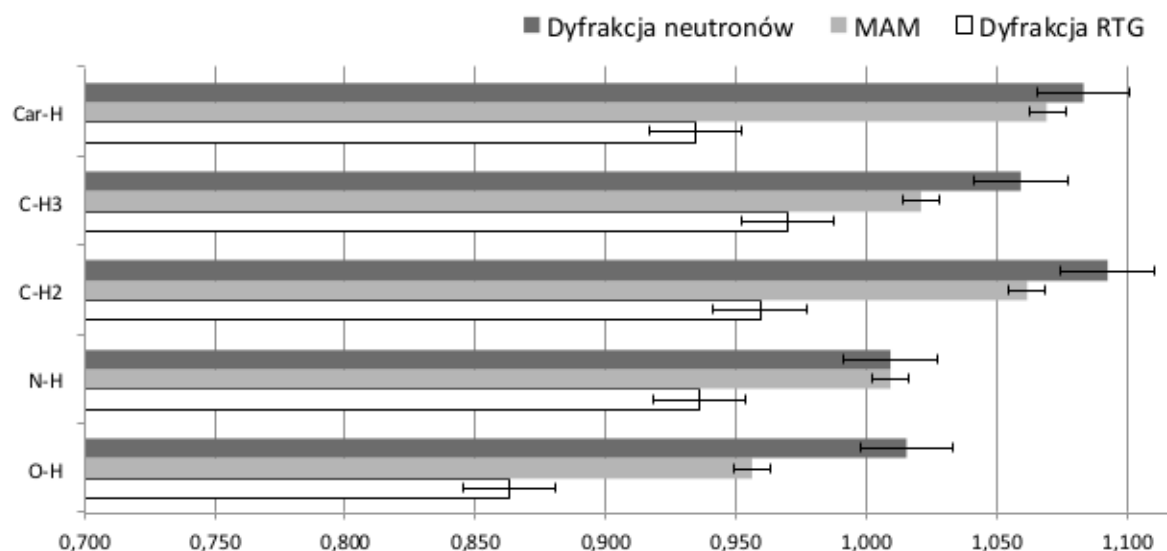
W efekcie uzyskałem w końcowym modelu cząsteczek znaczącą poprawę współczynników statystycznych, określających jakość modelu krystalograficznego. Współczynnik rozbieżności (R) poprawił się odpowiednio o 45%, 39% i 48% dla pochodnych *orto*, *meta* i *para*. Mapy gęstości resztkowej także zostały poprawione. Po udokładnieniu strukturalnym sferycznym, część gęstości elektronowej pozostała

szczególnie na wiązaniach międzyatomowych i wynosiła powyżej $0,20 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, natomiast po udokładnieniu MAM gęstość resztkowa obniżyła się o połowę. Poprawiła się również geometria molekularna, tj. długości wiązań X-H zwiększyły się w kierunku średnich wartości uzyskanych z dyfrakcji neutronów (Allen *i in.*, 1992). Dodatkowo wartość czynnika resztkowego opisującego drgania termiczne tzw. ciała sztywnego (*z ang.* rigid body) (Hirshfeld, 1976) wskazywała lepszą dekonwolucję drgań termicznych atomów wszystkich badanych cząstek w modelu MAM. Wynik udokładnienia z parametrami multipolowymi był fizycznie akceptowalny, a parametry oscylacyjne prawidłowo określone. Zastosowana metoda pozwoliła mi przede wszystkim przeprowadzić analizę topologiczną rozkładu gęstości elektronowego badanych związków w ciele stałym. We wszystkich cząsteczkach pierścienie aromatyczne są deformowane przez efekty rezonansowe, a w przypadku pochodnej *orto*, również przez zawadę steryczną pomiędzy grupą nitrową i metyloaminową. Zaobserwowano również duży udział mezomerycznej struktury pseudo-chinoidowej w hybrydzie rezonansowej dla pochodnych *orto* i *para*. Podobne efekty zaobserwowano dla geometrii uzyskanej z obliczeń kwantowo-mechanicznych badanych cząsteczek w fazie gazowej. Po precyzyjnym zbadaniu otoczenia elektronowego cząsteczek we wszystkich trzech strukturach ujawniono znaczną liczbę słabych oddziaływań międzycząsteczkowych. Ich topologiczne właściwości porównałem z ilościowym opisem kontaktów pochodzącym z analizy powierzchni Hirshfelda (Spackman i Byrom, 1997; Spackman i McKinnon, 2002). Powierzchnie i pozycje punktów krytycznych wykazywały spójne cechy. Porównanie ujawniło dodatkowo, że najśłabsze kontakty mają znaczący wpływ na upakowanie cząsteczek, jednak kluczowy wpływ w upakowaniu wynika z oddziaływań O...H.

Pozytywny wynik badań opisanych w publikacji **H2** zachęcił mnie do zasugerowania wykorzystania mojej metody w ramach doktoratu mgr. Błażeja Dziuka. Roboczy temat jego pracy doktorskiej dotyczył strukturalnej charakterystyki supramolekularnych układów w szeregu soli organicznych zbudowanych z kwasów karboksylowych i amin (alifatycznych i aromatycznych). Pojawił się pomysł, aby sklasyfikować syntony nie tylko strukturalnie, ale także energetycznie, wykorzystując analizę rozkładu gęstości elektronowej wyznaczoną metodą MAM (**H2**). Opiekun naukowy mgr. Błażeja Dziuka, dr hab. Krzysztof Ejsmont, prof. UO, zaakceptował ten pomysł i zaproponował mi funkcję promotora pomocniczego doktoranta. Tytuł

rozprawy „Analiza strukturalna i elektronowa układów supramolekularnych w wybranych kryształach soli kwasów karboksylowych z aminami” został przyjęty przez Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu Opolskiego podczas wszczęcia przewodu doktorskiego mgr. Błażeja Dziuka.

W wyniku współpracy, w 2018 roku opublikowaliśmy pracę (H6) opisującą rozkład gęstości elektronowej soli organicznej kwasu karboksylowego (kwas trimesowy) i aminy alifatycznej (etyloaminy). Kryształy takich soli są doskonałymi przykładami udziału kwasowo-zasadowych grup funkcyjnych w tworzeniu silnych wiązań wodorowych wspomaganych energią oddziaływań elektrostatycznych. Charakteryzują się one wyraźną kierunkowością i szeroką gamą możliwych kombinacji kation-anion (Sakai *i in.*, 2008). W strukturze hydratu soli kwasu trimesowego z etyloaminą (H6) scharakteryzowaliśmy strukturalnie i energetycznie oddziaływania między podsieciami anionowymi i kationowymi w oparciu o model MAM (H2). Dla końcowego modelu multipolowego czynnik rozbieżności R poprawił się o ok. 45%, natomiast średni czynnik Debye'a-Wallera (B) zmniejszył się z 2.584 do 2.380, natomiast czynnik resztkowy tzw. „testu ciała sztywnego” (Hirshfeld 1976) poprawił się aż o 49% dla ostatecznego modelu.



Rysunek 2. Średnie wartości długości wiązań X-H w strukturze hydratu soli kwasu trimesowego z etyloaminą. Wartości białych kolumn uzyskane z udokładniania standardowego; szare wartości kolumn uzyskane z udokładniania MAM. Ciemnoszare kolumny odnoszą się do średnich wartości uzyskanych z dyfrakcji neutronów (Allen *i in.*, 1992).

Zastosowana metoda MAM pozwoliła mi przede wszystkim udokładniać pozycje atomów wodoru bez stosowania ograniczeń (np. model unoszenia). Odległości X-H dla modelu multipolowego zostały poprawione, czego dowodzą ich wartości średnie porównane do wartości uzyskanych z dyfrakcji neutronów (Rys. 2). W strukturze soli (H6) ujawniliśmy obecność czterech syntonów supramolekularnych, dwóch zero-wymiarowych (S1 i S2), należących do motywów pierścieniowych R_2^2 i R_4^4 oraz dwóch jednowymiarowych (łańcuchowych S3 i S4) należących do motywów R_2^3 . Zastosowanie metody MAM pozwoliło mi obliczyć skumulowaną szacunkową energię dysocjacji (sSED) syntonów z następującego równania:

$$D_e = \frac{-a_0^3 \cdot V^{CP}}{2}$$

gdzie a_0 to promień Bohra a V^{CP} to wartość energii potencjalnej w punkcie krytycznym wiązania niekowalencyjnego (Espinosa and Molins, 2000).

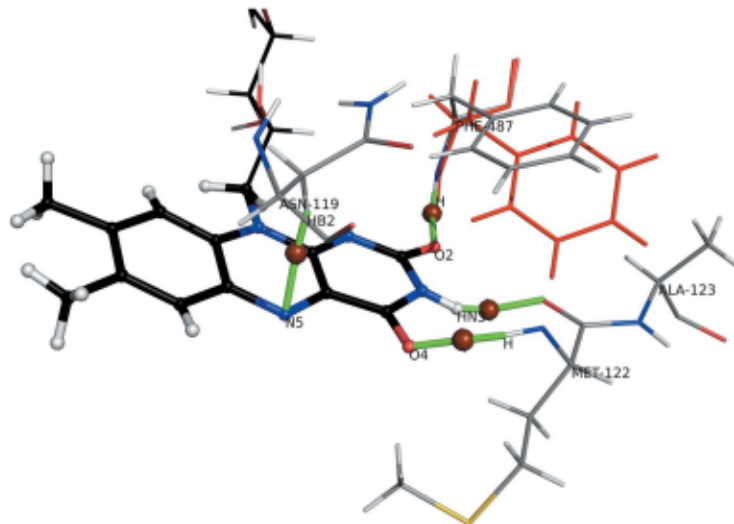
Jak zauważono dla syntonów opartych na wiązaniach halogenowych (Brezgunova *i in.*, 2012), wartości sSED mogą być przydatne do kategoryzowania motywów upakowania - syntonów. Motywy o wyższym sSED powinny być bardziej stabilne i faworyzowane w procesie samoorganizacji cząsteczek w strukturze krystalicznej. Analiza danych krystalograficznych ze strukturalnej bazy CSD (*Cambridge Structural Database*) (Groom *i in.*, 2016) ujawniła, że liczba występowania syntonów dla motywów S1-S4 ma taki sam trend jak wartość sSED. Synton S1 (o najwyższej wartości sSED = 194,14 kJmol⁻¹) występuje w 851 strukturach, podczas gdy S2 (sSED = 125,26 kJmol⁻¹) pojawia się tylko w 8 unikatowych wynikach (18 wpisów). W przypadku syntonów S3 i S4; S3 występuje w 736 strukturach (sSED = 188,42 kJmol⁻¹) a S4 w 34 (sSED = 164,34 kJmol⁻¹). Korelacja pomiędzy sSED a liczbą trafień w bazie CSD stanowi ważne uzasadnienie stosowalności metody MAM. Co więcej, wartości sSED wskazują, że małe motywy takie jak S1 (R_2^2) są najbardziej stabilne i raz utworzone, mogą sterować procesem samoorganizacji. Dalsza charakterystyka oddziaływań w takich solach, za pomocą obliczeń w fazie gazowej i w roztworze przez tzw. jednowymiarowe mapowanie drogi reakcji, może okazać się przydatne w kategoriach oceny proponowanej hipotezy i przydatności proponowanych mechanizmów samoorganizacji wynikających z sSED.



2. Właściwości chemiczne a rozkład gęstości elektronowej

Badania rozkładu gęstości elektronowej w cząsteczkach są bardzo ważne ponieważ dają możliwość zrozumienia właściwości chemicznych przy użyciu fizycznej obserwabli. Podczas gdy badania te są możliwe dla związków małowcząsteczkowych, tak z powodu ograniczeń eksperymentalnych dla większych cząsteczek takich jak białka, stają się nie tylko trudne ale i prawie niemożliwe. W takich przypadkach idea transferowalności danych multipolowych (Muzet *i in.*, 2003; Guillot *i in.*, 2008; Dominiak *i in.*, 2009; Johnas *i in.*, 2009) staje się nieodzowna. Metoda polega na wykorzystaniu parametrów gęstości elektronowej wyznaczonych eksperymentalnie dla małych cząsteczek do opisu gęstości elektronowej makromolekuł (Domagała *i in.*, 2011, 2012) poprzez ich transfer. W publikacji **H3** zastosowałem tę metodę dla cząsteczki białka, oksydazy cholesterolowej (OxCh). Jest to enzym bakteryjny o masie 55 kDa związany z cząsteczką kofaktora - dinukleotydu flawonadeninowego (FAD) (Vrieland *i Ghisla*, 2009). Transfer pozwolił mi na zbadanie potencjału elektrostatycznego ośrodka aktywnego białka oraz zbadanie oddziaływań pomiędzy białkiem i ligandem. Wyniki pokazują, że miejsce aktywne białka OxCh ma ogólny dodatni potencjał elektrostatyczny, który jest uzupełniony ogólnym ujemnym potencjałem elektrostatycznym kofaktora. Stwierdziłem również, że całkowity ładunek w wybranym regionie białka stanowi uzupełnienie ładunku w cząsteczce FAD. Z analizy topologicznej rozkładu gęstości elektronowej pomiędzy cząsteczką białka i kofaktorem znalazłem łącznie 66 oddziaływań międzycząsteczkowych. Liczne wiązania wodorowe występujące pomiędzy ligandem i białkiem były zgodne ze specyficznością tej klasy białek. Ocena ich energii dysocjacji uzyskanych z analizy gęstości elektronowej pozwoliła mi określić ich rolę w wiązaniu:

- (i) najsilniejsze oddziaływania wodorowe zaangażowane są w wiązaniu cząsteczki FAD do białka;
- (ii) wiązania wodorowe wpływają na konformację cząsteczki FAD w miejscu aktywnym;
- (iii) interakcje pomiędzy białkiem a skondensowanym układem aromatycznym izoalloksazyny odgrywają kluczową rolę w reakcjach redoks enzymu.



Rysunek 3. Reszty aminokwasów OxCh tworzące najsilniejsze oddziaływania międzycząsteczkowe z ugrupowaniem izoalloksazynowym cząsteczki kofaktora. Punkty krytyczne wiązań są pokazane jako brązowe punkty, a ścieżki wiązania są zaznaczone na zielono.

Kofaktor bierze udział w czterech silnych wiązaniach wodorowych: do asparaginy (jedno wiązanie wodorowe), metioniny (dwa wiązania wodorowe) i fenyloalaniny (jedno wiązanie wodorowe) (Rys. 3). Pierwsze, alifatyczne wiązanie wodorowe jest niezbędne, ponieważ wiąże ono atom azotu reszty izoalloksazynowej, która jest miejscem transferu elektronu do kofaktora podczas reakcji redoks. Ostatnie trzy wiązania wydają się wpływać bardziej na deformację ugrupowania od jego płaskiej konformacji.

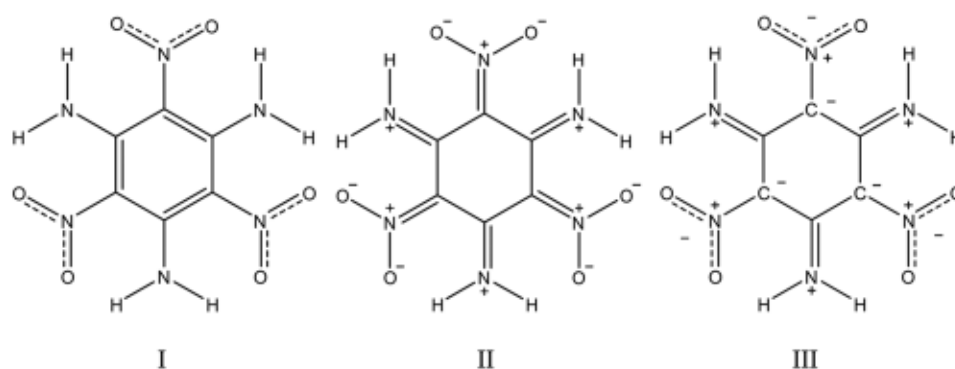
Bardzo rzadko zdarza się, aby białko, a zwłaszcza posiadające około 500 reszt aminokwasowych, ulegało dyfrakcji do rozdzielczości wyższej niż atomowa, chociaż dzięki ulepszeniu metod pomiaru i przetwarzania danych oraz udokładnienia modelu, badanie takich struktur staje się coraz bardziej wykonalne. Pomimo tego pomiar do wysokich rozdzielczości wciąż jest istotnym wyzwaniem. W związku z tym, zastosowanie idei transferowalności ma nadal istotne znaczenie dla biokrytalografii, ponieważ pozwala ona częściowo przewyciężyć problemy eksperymentalne dla makromolekuł.

Jak wykazano powyżej, wyznaczenie eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej wymaga spełnienia szeregu warunków, zwłaszcza dla danych dyfrakcyjnych. Badania wymagają wysokorozdzielczych pomiarów wykonanych w akceptowalnym czasie, jednak należy zachować szczególną ostrożność przy doborze i stosowaniu aparatury a zwłaszcza: źródła promieniowania, detektora czy przystawki

niskotemperaturowej (Zhurov *i in.*, 2008). Badania przedstawione w publikacjach **H4** i **H5** są poświęcone strukturalnym związków małowymiarowych i zostały przeprowadzone podczas mojego rocznego stażu doktorskiego na Uniwersytecie w Toledo (USA) w grupie prof. A. Alan Pinkertona. Grupa ta ma uznaną renomę na całym świecie ze względu na swój wkład w rozwój metod eksperymentalnych oraz badania nad optymalizacją warunków zarówno sprzętowych jak i informatycznych w dziedzinie badań rozkładu gęstości elektronowej. Wykorzystywana tam aparatura pomiarowa jest tak zoptymalizowana aby uzyskiwać jak najlepsze dane w jak najkrótszym czasie. Oprzyrządowanie składa się z: lampy rentgenowskiej z wirującą anodą: Mo, 18 kW ULTRAX-18, trzykołowego goniostatu, detektora typu IP (z ang. Image Plate) RAPID II, promień 127,4 mm, obszar aktywny 465/256 mm, 2θ od -60° do 144° , oraz otwartej przystawki niskotemperaturowej własnego projektu (medium chłodzące - hel, temp. minimalna pomiaru = 14 K). Dodatkowo w zespole, do obróbki danych eksperymentalnych wykorzystywane jest oprogramowanie, także dedykowane wysokorozdzielczym pomiarom dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego, którego autorem jest dr Vladimir Zhurov, będący pracownikiem zespołu.

Grupa prof. A. Alan Pinkertona realizuje program badawczy, którego celem jest zbadanie eksperymentalnego i teoretycznego rozkładu gęstości elektronowej oraz właściwości wynikających z jego topologii dla znanych materiałów wysokoenergetycznych i wybuchowych. Program opiera się na hipotezie, że wrażliwość na wstrząsy materiałów energetycznych może być związana z energią oddziaływań międzycząsteczkowych (Zhurova *i in.*, 2006). Podczas mojego pobytu w Toledo uczestniczyłem w badaniu prawdopodobnie najbardziej odpornego na wstrząsy związku wybuchowego, jakim jest 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzen (TATB) (**H4**). Związek ten ma bardzo wysoką wartość współczynnika wrażliwości na uderzenie ($h_{50} = 490$ cm) (Rice and Hare, 2002), przy typowej dla organicznych materiałów wybuchowych wartości prędkości detonacji ($D = 7350$ m / s) (Cooper, 1996). Struktura cząsteczki jest dobrze znana. Została ona zbadana zarówno eksperymentalnie (Cady i Larson, 1965), jak i teoretycznie w fazie gazowej (Stephen *i in.*, 2011) oraz w stanie stałym (Zhang *i in.*, 2014). Badania te wskazują iż, w budowie cząsteczkowej związek ten charakteryzuje się niezwykle dużą długością wiązań C-C (bliską długości wiązania pojedynczego) w pierścieniu aromatycznym. W związku z tym i na podstawie danych strukturalnych, zaproponowałem serię kanonicznych struktur rezonansowych, które

mogą mieć znaczący udział w mezomerycznej hybrydzie rezonansowej (Rys. 4). Analiza topologiczna danych z funkcji gęstości elektronowej, tj. wartości gęstości elektronowej w punkcie krytycznym wiązania, topologicznych rzędów wiązań, eliptyczności wiązań i zintegrowanych ładunkach atomowych pokazała, że największy udział w hybrydzie rezonansowej ma pochodna III (Rys. 4.III).



Rysunek 4. Proponowane struktury kanoniczne 1,3,5-Triamino-2,4,6- trinitrobenzenu.

Dodatkowo, badania te wykazały bardzo dobrą zgodność pomiędzy wynikiem doświadczalnym a teoretycznym z obliczeń periodycznych w stanie stałym. Natomiast obliczenia w fazie gazowej znacząco odbiegały od pozostałych. Wynik ten potwierdza moje wcześniejsze obserwacje, że transfer parametrów modelu multipolowego z periodycznych obliczeń jest lepszy niż transfer modelu wyznaczonego w fazie gazowej.

Obliczenia kwantowo-mechaniczne w układach periodycznych były również wykorzystywane w badaniach nad rozkładem gęstości elektronowej cząsteczki 2,5-dichloro-1,4-benzochinonu (DCBC) (**H5**). W badaniach tych obliczenia teoretyczne w periodycznym otoczeniu cząsteczki okazały się wyjątkowo przydatne ze względu na fakt, iż publikacja ta była poświęcona rewizji wcześniej opublikowanej analizie rozkładu gęstości elektronowej (Hathwar *i in.*, 2011). Autorzy nieoczekiwanie wyznaczyli tam dodatnią wartość ładunku na atomie chloru połączonym z pierścieniem aromatycznym. Ponieważ taka rewizja stanowi zawsze wyzwanie, musiała być ona wykonana jak najbardziej obiektywnie i starannie. Dla badanej cząsteczki wyznaczono dwa oddzielne modele rozkładu gęstości elektronowej, tj. model 1, który odtwarzał oryginalny wynik, czyli dodatni ładunek atomu chloru, oraz model 2, w którym atom chloru pozostał neutralny. Różnica polegała na zastosowaniu w modelu 2 bardziej „elastycznego” udokładnienia parametrów ekspansji i kontrakcji, tj. parametrów κ i κ' . Modele te

porównano również z modelem opartym na udokładnianiu teoretycznych czynników struktury (model TCS) z periodycznych funkcji falowych (Tabela 2).

Tabela 2.

Wartości sferycznego ładunku multipolowego dla wyznaczonych modeli rozkładu gęstości elektronowej cząsteczki 2,5-dichloro-1,4-benzochinonu.

Atom	Model 1	Model 2	TCS
Cl1	+0,130(10)	0,000(15)	-0,060(13)
O1	-0,144(16)	-0,183(16)	-0,120(4)
C1	-0,068(14)	+0,055(16)	-0,028(23)
C2	+0,052(16)	+0,074(15)	+0,046(22)
C3	-0,099(18)	-0,064(18)	+0,064(22)
H1	+0,129(14)	+0,118(13)	+0,097(4)

Ze statystycznej analizy przedstawionych modeli wynika, iż model 2 był tylko niewiele lepszy niż model 1. Dla obu mapy resztkowe gęstości elektronowej były prawie tak samo płaskie bez znaczących sygnałów. Niemniej jednak model 2 i model TCS były zgodne z oczekiwanymi kryteriami elektroujemności. Należy tutaj zauważyć, że we wszystkich przypadkach ładunek chloru pochodzący z integracji basenów atomowych był ujemny. W pewnym sensie satysfakcjonujący był fakt, że rozwinięcie multipolowe Hansena i Coppensa (1978) dla rozkładu gęstości elektronowej jest wystarczająco elastyczne, aby zapewnić podobne opisy gęstości elektronowej z nieco innym zestawem parametrów. To jednak nie sugeruje, że udokładnienie multipolowe może być przeprowadzane „automatycznie”, bez krytycznej analizy wyników na każdym etapie procesu.

Tabela 3.

Współczynniki korelacji pomiędzy parametrami gęstości elektronowej modelowanej dla danych eksperymentalnych i teoretycznych: ρ_k - całkowita gęstość elektronowa w punktach krytycznych gęstości elektronowej wiązań kowalencyjnych; ρ_{nk} - całkowita gęstość elektronowa w punktach krytycznych gęstości elektronowej wiązań kowalencyjnych; n_{topo} topologiczny rząd wiązania i D_e energia dysocjacji wiązań niekowalencyjnych.

Związek	Publikacja	Współczynniki korelacji			
		ρ_k	ρ_{nk}	n_{topo}	D_e
1-nitroindoline	H1	0,988	0,954	0,951	0,964
TATB	H4	0,963	0,913	0,996	0,999
DCBQ	H5	0,999	0,988	0,920	0,985

Wspólną cechą publikacji **H4** i **H5** jest wykorzystanie periodycznych obliczeń teoretycznych jako modeli referencyjnych dla rozkładu gęstości elektronowej. Podobnie jak w przypadku analizy topologicznej rozkładu gęstości elektronowej pochodnych

bezwodnika norbornenu (Gianopoulos *i in.*, 2016), opisanej w publikacji, której byłem współautorem, a która ze względów formalnych nie mogła być dołączona do osiągnięcia naukowego (brak kontaktu z jednym ze współautorów). Spójność danych eksperymentalnych i teoretycznych jest tu uderzająca (Tabela 3) i dodatkowo uzasadnia zastosowanie periodycznych obliczeń chemii kwantowej w metodzie MAM, która to została zaproponowana w publikacji **H2**.

3. Podsumowanie

Wyniki badań, opisane powyżej w serii sześciu publikacji, dostarczyły nowej wiedzy na temat analizy rozkładu gęstości elektronowej i jej wykorzystania do optymalizacji struktur molekularnych uzyskanych w wyniku eksperymentów dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach oraz narzędzi do badania właściwości związków chemicznych.

Analiza rozkładu gęstości elektronowej jest metodą uniwersalną i może być wykorzystywana zarówno dla danych eksperymentalnych, jak i teoretycznych. Co ważne, model atomu multipolowego można z powodzeniem przenieść z baz danych gęstości elektronowej lub z modelu teoretycznego udokładnionego przy użyciu obliczeń periodycznych funkcji falowych. Może to być przydatne zwłaszcza w problematycznych przypadkach, gdy nie można zebrać danych eksperymentalnych o ultra-wysokiej rozdzielczości, np. w przypadku makrocząsteczek lub ze względu na niewystarczające oprzyrządowanie używane do pomiaru. Badania te wskazują również, że dane teoretyczne uzyskane z periodycznych obliczeń w stanie stałym mogą służyć nie tylko jako źródło analizy, ale także jako dane referencyjne dla badań eksperymentalnych, ponieważ są one spójne, zwłaszcza w przypadku precyzyjnych pomiarów. Co więcej, wykorzystanie transferu danych do optymalizacji struktury daje możliwość dokładniejszej analizy wszystkich oddziaływań międzyatomowych i międzycząsteczkowych, w szczególności wiązań wodorowych, gdy odpowiednie dane z dyfrakcji neutronów są niedostępne.



4. Perspektywy

4.1. Baza danych multipolowych z periodycznych obliczeń kwantowo-mechanicznych (TLMAM)

Proponowana metoda MAM zapewnia możliwości utworzenia nowej bazy danych multipolowych (TLMAM, z ang. Theoretical Library of Multipolr Atom Model), opisującej dokładną gęstość elektronową dla struktur białek i kwasów nukleinowych. Jak wspomniano wcześniej, obecnie istnieją trzy bazy danych atomów multipolowych opracowane przez zespoły zajmujące się badaniami rozkładu gęstości elektronowej: jedna eksperymentalna (krystalograficzna) ELMAM / ELMAMII (Zarychta *i in.*, 2007, Domagała *i in.*, 2011) i dwie biblioteki z danymi wyznaczonymi z obliczeń teoretycznych: UBDB (Volkov *i in.*, 2004, Volkov i Coppens, 2004, Dominiak *i in.*, 2007) oraz Invariom database (Dittrich *i in.*, 2006).

Tabela 4.

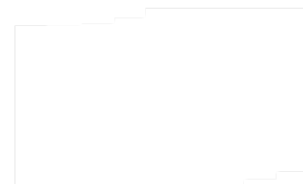
Porównanie baz danych multipolowych (Johnas i in., 2008) oraz bazy TLMAM. Zalety zaznaczono kolorem zielonym, słabości pomarańczowym.

	Invariom database	UBDB	ELMAM/ELMAM II	TLMAM
Zakres transferowalności	Zasady empiryczne	Statystyka	Zasady empiryczne / statystyka	Zasady empiryczne / statystyka
Konstrukcja bazy	Optymalizacja geometrii cząsteczek	Obliczenia dla geometrii cząsteczek z bazy CSD	Udokładnienie multipolowe eksperymentalnych danych z dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego	Udokładnienie multipolowe teoretycznych danych z obliczeń periodycznych.
Użyta metoda	B3LYP, D95++ (3df,3pd)	B3LYP, 6-31G*	Dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego wysokiej rozdzielczości	Dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego w standardowych rozdzielczościach + B3LYP,basis 6-31G(d,p)
Główny cel	Udokładnienie struktury, wyznaczenie właściwości	Udokładnienie struktury, wyznaczenie właściwości	Udokładnienie struktury, wyznaczenie właściwości	Uwzględnia uśrednione efekty wiązań wodorowych
Znane zalety/wady	Nie uwzględnia efektów wiązań wodorowych	Nie uwzględnia efektów wiązań wodorowych	Uwzględnia uśrednione efekty wiązań wodorowych	Uwzględnia uśrednione efekty wiązań wodorowych
Zakres transferowalności	Łatwo poszerzalna	Łatwo poszerzalna	Do rozbudowy wymagany eksperyment wysokorozdzielczy XRD	Łatwo poszerzalna

Główna różnica pomiędzy bazą TLMAM i bibliotekami teoretycznymi polega na tym, że te drugie oparte są na teoretycznych obliczeniach w fazie gazowej, a zatem nie uwzględniają efektów elektronowych oddziaływań międzycząsteczkowych, takich jak polaryzacja chmur elektronowych atomów uwikłanych w wiązania wodorowe. W proponowanej bazie danych parametry multipolowe są modelowane z periodycznych obliczeń kwantowych w stanie stałym, dlatego też dyskretne odkształcenia gęstości elektronowej związane z interakcjami międzycząsteczkowymi będą zachowane. Jak wskazują Mladenovic i współpracownicy (2009), wpływ środowiska na gęstość elektronową wzrasta w kolejności faza gazowa < polarne rozpuszczalniki < kryształ < białko (Mladenovic *i in.*, 2009). To pokazuje, że obliczenia oparte na strukturze molekularnej w stanie stałym są bardziej dokładne niż te, które uzyskiwane są w próżni. Wydaje się, że TLMAM jest doskonałym uzupełnieniem najnowocześniejszych eksperymentalnych i teoretycznych bibliotek parametrów multipolarowych. Baza ta w porównaniu z eksperymentalną biblioteką danych nie posiada wady niedokładności spowodowanych przez źle zmierzoną intensywność wiązek ugiętych podczas dyfrakcji rentgenowskiej o wysokiej rozdzielczości i innymi błędami systematycznymi. Porównanie wyżej wymienionych metod przedstawiono w Tabeli 4. Z tej perspektywy jasne jest, że proponowana baza danych TLMAM połączy zalety obecnie dostępnych bibliotek modeli wielobiegunowych atomów, redukując jednocześnie ich wady.

4.2. Badania mechanizmów samoorganizacji cząsteczek w kryształach

Jak opisałem w publikacji **H6**, zastosowanie metody MAM daje możliwość zbadania mechanizmu samoorganizacji cząsteczek w kryształach. Do tej pory zsyntetyzowaliśmy już ponad 30 soli składających się z kwasów karboksylowych i amin. Nasze wstępne badania struktury syntonów ujawniły szereg unikalnych połączeń między jonami i cząsteczkami związków. Sądzę, że dalsze badania oddziaływań międzycząsteczkowych za pomocą analizy rozkładu gęstości elektronowej, opartej na podejściu MAM, pozwolą nam skonstruować bardziej ogólne wnioski o mechanizmie samoorganizacji cząsteczek w stanie stałym.



4.3. Badania związków wysokoenergetycznych

Innym projektem jest badanie molekularnej, krystalicznej i elektronowej struktury alifatycznych i aromatycznych związków energetycznych, a także ich interakcji na poziomie elektronowym za pomocą metody MAM. Wyniki powinny dostarczyć nowej wiedzy o właściwościach chemicznych związków wysokoenergetycznych, a także o ich pochodnych w fazie stałej i fazie gazowej. Badania pozwolą na znalezienie zależności między strukturami związków a geometrią oddziaływań międzyatomowych i międzycząsteczkowych w kryształach.

4.4. Rozwój metody MAM

Bez wątpienia samo podejście MAM może być dalej rozwijane. Planuję wdrażać automatyczne protokoły, w których można zastosować nowe programy komputerowe lub interfejsy graficzne w celu łatwiejszej obsługi metody. Teoretyczne obliczenia można zoptymalizować pod kątem wykorzystania różnych parametrów funkcjonału gęstości hybrydowych, optymalizacji parametrów cząsteczki lub komórki, lub także konieczności optymalizacji cząsteczki w przypadkach, w których dostępne są dane z eksperymentów dyfrakcji neutronów. Metoda HAR (Capelli *i in.*, 2014) krótko opisana we wstępie dodatkowo zachęca do modyfikacji i udoskonalenia podejścia MAM. Na przykład, poprzez dodanie dodatkowego etapu w procedurze, tj. udokładnienia modelu w cyklach udokładniania struktury molekularnej i struktury elektronowej.

5. Literatura

- Allen, F.H. Kennard, O., Watson, D., Brammer, L., Orpen, A. Taylor, R. International Tables for Crystallography, 1992; Vol. C, Chapter 9.5, pp 685–706. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht
- Brezgunova, M.E., Aubert, E., Dahaoui, S., Fertey, P., Lebègue, S., Jelsch, C., Ángyán, J.G., Espinosa, E. Cryst. Growth Des. 2012, 12(11), 5373–5386
- Brock, C. P., Dunitz, J.D., Hirshfeld, F.L. Acta Cryst. B 1991, 47, 789–797
- Cady, H.H., Larson, A.C. Acta Cryst. 1965, 18, 485-496
- Capelli, S.C., Burgi, H.-B., Dittrich, B., Grabowsky, S., Jayatilaka, D. IUCrJ 2014, 1, 361-379
- Coppens, P. Science 1967, 158, 1577–1579

- Coppens, P. *X-ray Charge Densities and Chemical Bonding*, 1997, IUCr/Oxford University Press: Oxford
- Coppens, P. *Acta Cryst. A* 1998, 54, 779–788
- Dittrich, B., Hübschle, C.B., Pröpper, K., Dietrich, F., Stolper, T., Holstein, J.J. *Acta Cryst. B* 2013, 69, 91–104
- Dittrich, B. Huebschle, C.B., Luger, P., Spackman, M.A. *Acta Cryst. D* 2006, 62, 1325–1335
- Domagała, S., Fournier, B., Liebschner, D., Guillot, B., Jelsch, C. *Acta Cryst. A* 2012, 68, 337–351
- Domagała, S., Munshi, P., Ahmed, M., Guillot, B. and Jelsch, C. *Acta Cryst. B* 2011, 67, 63–78
- Domagala, S.; Fournier, B.; Liebschner, D.; Guillot, B.; Jelsch, C. *Acta Cryst. A* 2012, 68, 337–351
- Dominiak, P.M., Volkov, A., Dominiak, A.P., Jarzemska, K.N., Coppens, P. *Acta Cryst. D* 2009, 65, 485–499
- Dominiak, P.M., Volkov, A., Li, X., Messerschmidt, M., Coppens, P. *J. Chem. Theo. Comp.* 2007, 3, 232–247
- Ermer, O., Bell, P., Mason, S.A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 1239–1241
- Espinosa, E., and Molins, E. *J Chem Phys* 2000, 113(14), 5686-5694
- Gianopoulos, C.G., Zarychta, B., Cenedese, S., Zhurov, V.V., Pinkerton, A.A. *J Phys Chem A* 2016, 120 (23), 4059-4070
- Groom, C.R., Bruno, I.J., Lightfoot, M.P., Ward, S.C. *Acta Cryst. B* 2016, 72,171–179
- Guillot, B., Jelsch, C., Podjarny, A. & Lecomte, C. *Acta Cryst. D* 2008, 64, 567–588
- Hansen, N. K. & Coppens, P. *Acta Cryst. A* 1978, 34, 909–921
- Hathwar, V. R., Gonnade, R. G., Munshi, P., Bhadbhade, M. M. &Guru Row, T. N. *Cryst. Growth Des.* 2011, 11, 1855–1862
- Hirshfeld, F. L. *Acta Cryst. A* 1976, 32, 239–244
- Holthausen, M. C., Koch, W. J. *Phys. Chem.* 1993, 97, 10021–10027
- Johnas, S. K. J., Dittrich, B., Meents, A., Messerschmidt, M., Weckert, E. F. *Acta Cryst. D* 2009, 65, 284–293
- Jones, G.R., Caldarelli, S., Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* 1997, 80, 59–64
- Koga, N., Ozawa, T., Morokuma, K. *J. Phys. Org. Chem.* 1990, 3, 519–533
- Koritsanszky, T., Coppens, P. *Chem. Rev.* 2001, 101, 1583–1628

- Lecomte, C. *Advances in Molecular Structure Research*, Vol. 1, 1995, 261–302, JAI Press Inc.: Greenwich
- Ma, Y., Zhang, A. B., Xue, X. G., Jiang, D. J., Zhu, Y. Q., Zhang, C. Y. *Cryst. Growth Des.* 2014, 14 (11), 6101–6114
- Mladenovic, M., Arnone, M., Fink, R.F. & Engels, B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2009 11 (15), 2601–2609
- Muzet, N., Guillot, B., Jelsch, C., Howard, E. & Lecomte, C. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, 100, 8742–8747
- Paquette, L. A., Charumilind, P., Kravetz, T. M., Böhm, M. C., Gleiter, R. J. *Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 3126–3135
- Paul, W., *Cooper: Explosives Engineering* 1996, ISBN 0-471-18636-8, Wiley-VCH: New York
- Rice, B. M., Hare, J. J. *J. Phys. Chem. A* 2002, 106 (9), 1770–1783
- Spackman, M. A., Byrom, P. G. *Chem. Phys. Lett.* 1997, 267, 215
- Spackman, M. A., McKinnon, J. J. *CrystEngComm* 2002, 4, 378–392
- Stephen, A. D., Srinivasan, P., Kumaradhas, P. *Comput. Theor. Chem.* 2011, 967 (2–3), 250–256
- Volkov, A., Li, X., Koritsanszky, T., Coppens, P. J. *Phys. Chem.* 2004, A108, 4283–4300
- Vrielink, A., Ghisla, S. *FEBS J.* 2009, 276, 6826–6843
- Yuge, T., Sakai, T., Kai, N., Hisaki, I., Miyata, M., Tohnai, N. *Chemistry* 2008, 14(10), 2984–2993
- Zarychta, B., Pichon-Pesme, V., Guillot, B., Lecomte, C., Jelsch, C. *Acta Cryst., Sect. A* 2007, 63, 108–125
- Zhurov, V. V., Zhurova, E. A., Pinkerton, A. A. *J. Appl. Crystallogr.* 2008, 41, 340–349
- Zhurova, E. A., Tsirelson, V. G., Zhurov, V. V., Stash, A. I., Pinkerton, A. A. *Acta Cryst. B* 2006, 62, 513–520

D) Prezentacja innych osiągnięć naukowych

Moje dotychczasowe zainteresowania naukowe i działania koncentrowały się na analizie rozkładu gęstości elektronowej i strukturalnej charakterystyce organicznych i mieszanych struktur związków organiczno-nieorganicznych.

W czerwcu 2008 r. uzyskałem stopień doktora z wyróżnieniem w Instytucie Chemii Uniwersytetu Opolskiego. Praca doktorska poświęcona była syntezie, strukturom krystalicznym i przemianom fazowym halogenoantymonianów (III) i bizmutanów (III). Halogenoantymoniany (III) i halogenobizmutany (III) o wzorze ogólnym $R_aM_bX_c$ (gdzie R to kation organiczny: M - atom Sb lub Bi, a X oznacza Cl, Br lub I) są bardzo interesującymi grupami ze względu na swoje polarne właściwości.

Jednakże moje badania koncentrowały się głównie na poszerzaniu wiedzy o makroskopowych właściwościach materii i właściwościom elektronowym cząsteczek. Moje zainteresowania skupiały się na teoretycznych i eksperymentalnych narzędziach i metodach chemii a szczególnie Krystalografii. W 2004 roku otrzymałem stypendium rządu francuskiego na wykonanie projektu badawczego w Laboratorium CRM² prof. Claude'a Lecomte'a na Uniwersytecie Henri Poincaré w Nancy we Francji. Projekt ten przekształcił się w długoterminową współpracę. Dzięki wizytce w Nancy oraz kontaktem z pracownikami laboratorium (m.in. prof. Nielsem Hansenem) zafascynowałem się badaniami nad rozkładem gęstości elektronowej, a także krystalografią makromolekularną. W 2006 r. zaangażowałem się w finansowany przez francuską Agence Nationale de la Recherche (LibrarEnergy, 2005-2008) projekt dr hab. Christiana Jelscha. Celem projektu było zbudowanie i wdrożenie biblioteki uśrednionych danych multipolowych opisujących gęstość elektronową wszystkich 20 aminokwasów występujących w białkach, oraz zbadanie transferowalności tych danych. Efekt był niezwykle udany i zakończył się publikacją w czasopiśmie Acta Crystallographica, w sekcji A - „Podstawy Krystalografii”.

W latach 2009-2014 wielokrotnie odwiedzałem laboratorium CRM² Instytutu CNRS Jeana Barriola w Uniwersytecie w Lotaryngii (Francja) jako profesor wizytujący. Podczas moich pobytów nabyłem niezbędne doświadczenie w dziedzinie analizy rozkładu gęstości elektronowej oraz możliwościom transferu modelu multipolowego. Ponadto uczestniczyłem także w cyklu wykładów prof. George'a T. DeTitta, z Uniwersytetu Stanowego Nowy Jork w Buffalo, U.S.A., w zakresie krystalizacji białek.

Współpraca z prof. Christian Jelsch (dyrektor ds. badań) zaowocowała dwiema ważnymi publikacjami, które zostały uwzględnione w moim osiągnięciu naukowym.

W 2015 roku zostałem wybrany w konkursie na roczny pobyt na stanowisko podoktorskie w Katedrze Chemii i Biologii na Uniwersytecie w Toledo (Ohio, USA), w grupie prof. A. Alana Pinkertona. Zdobyłem tam dodatkowe doświadczenie w badaniach nad rozkładem gęstości elektronowej, przeprowadzając zaawansowane eksperymenty dyfrakcji rentgenowskiej w ultra-wysokiej rozdzielczości. Pobyt zaowocował również moim współautorstwem w czterech publikacjach naukowych w czasopiśmie zawartych w bazie danych JCR. Dwie z nich są zawarte w moim osiągnięciu naukowym omówionym wcześniej.

Po doktoracie brałem (lub biorę) również udział w innych projektach naukowych:

- (i) Projektowanie nowych materiałów o dopasowanych właściwościach i przewidywalnych motywach strukturalnych w kryształach złożonych z soli kwasów karboksylowych i amin. Projekt opiera się na metodzie MAM, która jest zawarta w moim osiągnięciu naukowym. Badania są w toku.
- (ii) Strukturalna charakterystyka polarnych mrówczanów metali i struktur bimetalicznych we współpracy z naukowcami z Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych Polskiej Akademii Nauk (Wrocław, Polska). W ramach projektu powstały już dwie publikacje: Ptak, M., Zarychta, B., Stefańska, D., Ciupa, A., Paraguassu W. Dalton Trans. 2019, 48, 242-252; Trzebiatowska, M., Zarychta, B., Pikul, A., Mączka, M., Peksa, P., Poprawski, R., PhyChemChemPhys. 2017, 19, 16749-16757. Badania są w toku.
- (iii) Projektowanie i synteza kryształów dielektrycznych o strukturze perowskitu na bazie mieszanych polimerów organiczno-nieorganicznych. Projekt uzyskał wsparcie finansowe z Narodowego Centrum Nauki (2018/02 / X / ST3 / 00483 MINIATURA 2) dla dr. Magdalena Rok z Uniwersytetu Wrocławskiego (Polska). W ramach projektu powstała publikacja: Rok, M., Bator, G., Zarychta, B., Dziuk, B., Repeć, J., Medycki, W., Zamponi, Usevičius, G., Šimėnas, M., Banys, J., Dalton Transactions - DT-ART-12-2018-005082, przyjęta do druku. Badania są w toku.
- (iv) Synteza i charakterystyka związków miedzi (II) i kompleksów ze względu na ich właściwości: strukturalne (Olijnyk, V., Zarychta, B. J. Mol. Struct., 2016, 1106, 259-264); jako utwardzacze dla żywic epoksydowych (Lavrenyuk, H.,

Mykhalichko, O., Zarychta, B., Oliynyk, V., Mykhalichko, B. J. Coord, Chem., 2016, 69, 2666-2676); związki ogniotrwałe (Mykhalichko, O., Lavrenyuk, H., Zarychta, B., Oliynyk V, Mykhalichko BJ Mol, Struct. 2015, 1095, 34-41) w systemach redoks (Oliynyk, V., Zarychta, B., Kinzhybalo, V. Polyhedron 2014, 69, 234-239).

E) Podsumowanie osiągnięć naukowych

Jestem współautorem 70 publikacji naukowych (w tym 14 raportów strukturalnych), z których 47 znajduje się w czasopismach w Journal Citation Reports (JCR). Całkowity współczynnik IF wynosi 81,605. Łączna liczba cytowań publikacji, z wyłączeniem autocytowań według Web of Science wynosi 245, a indeks h = 7.

	Przed doktoratem	Po doktoracie	Suma
Publikacje			
Ilość z listy JCR	15	32	47
Ilość innych	8	1	9
Raporty strukturalne		14	14
Cytowania	163 (153)	101 (92)	264 (245)
Impact Factor	11,328	70,277	81,605
punktacja MNiSW**	255	815	1070
Konferencje			
Referaty	3	2	5
Komunikaty i postery	8	3	11
Wykłady na zaproszenie (niekonferencyjne)	0	2	2
Wskaźnik Hirsha			7

* w nawiasach wskaźniki bez autocytowań

** punktacja dla publikacji opublikowanych przed 2011 z listy MNiSW z roku 2011

