

Autoreferat

„Zależności między składem, strukturą a właściwościami w materiałach krystalicznych: badania strukturalne kryształów wieloskładnikowych i materiałów metalo-organicznych typu gość-gospodarz”



UNIWERSYTET
IM. ADAMA MICKIEWICZA
W POZNANIU

Poznań, 2025

1. Imię i nazwisko.

Ewa Patyk-Kaźmierczak

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

18.11.2016 -Stopień **doktora nauk chemicznych** nadany przez Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; tytuł pracy doktorskiej *„Wysokociśnieniowe przemiany strukturalne kryształów węglowodanów”*;

16.06.2012 – Tytuł **magistra chemii** uzyskany na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; tytuł pracy magisterskiej: *„Tajemnice odmian polimorficznych (+)-sacharozy: ciśnieniowa zależność ich struktur i oddziaływań”*;

30.06.2010- Tytuł **licencjata chemii** uzyskany na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; tytuł pracy licencjackiej: *„Wpływ warunków pomiaru dyfrakcyjnego na jakość uzyskanych struktur krystalicznych prostych kwasów organicznych”*.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

01.02.2017 – obecnie – adiunkt, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, Zakład Chemii Materiałów (przerwy w pracy: 01.02.2017 – 29.01.2018- urlop bezpłatny w celu odbycia stażu podoktorskiego; 30.06-24.08.2020; 11.03-28.07.2022; 23.09.2022-2.03.2023; 01.08-21.08.2024, 04.09.2024-17.09.2024, 13.12.24-31.12.24 – urlopy związane z rodzicielstwem),

01.02.2017 – 29.01.2018 – Naukowiec (Postdoctoral researcher), grupa Crystal Engineering Research, University of Limerick, Limerick, Irlandia.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Zależności między składem, strukturą a właściwościami w materiałach krystalicznych: badania strukturalne kryształów wieloskładnikowych i materiałów metalo-organicznych typu gość-gospodarz”

4.2 Wykaz artykułów naukowych wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej, stanowiących osiągnięcie naukowe.

[H1] **Patyk-Kaźmierczak E.***, Szymańska, K., Kaźmierczak M. *Managing negative linear compressibility and thermal expansion through steric hindrance: a case study of 1,2-bis--(4'-pyridyl)-ethane cocrystals* (2025) *IUCrJ*, 1, 88–96, DOI: 10.1107/S2052252524011734.

IF/IF_{5-letni} = 2,9/3,3; IF*/IF*_{5-letni} = 2,9/3,3; liczba punktów MNiSW: 140

Mój wkład w pracę obejmował: przygotowanie koncepcji badań, wykonanie prac eksperymentalnych (w tym przeprowadzenie większości eksperymentów dyfrakcji rentgenowskiej), zebranie i analizę danych (w tym rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych), przygotowanie manuskryptu (wersji wstępnej, korekta i redakcja) oraz ilustracji, nadzór nad projektem, administrowanie projektem, pozyskanie funduszy, korespondencję z edytorem, przygotowanie odpowiedzi na komentarze recenzentów.

[H2] **Patyk-Kaźmierczak E.***, Kaźmierczak M. *Metal-free negative linear compressibility (NLC) material – the cocrystal of 1,2-bis(4-pyridyl)ethane and fumaric acid* (2024) *Chemical Communications*, 60, 10310–10313, DOI: 10.1039/D4CC02183E

IF/IF_{5-letni} = 4,3/4,4; IF*/IF*_{5-letni} = 4,3/4,4; liczba punktów MEiN: 200

Mój wkład w pracę obejmował: przygotowanie koncepcji badań, zaplanowanie i wykonanie prac eksperymentalnych (włączając w to krystalizację i przeprowadzenie eksperymentów dyfrakcji rentgenowskiej), analizę danych (w tym rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych), zarządzanie danymi, przygotowanie manuskryptu (wersji wstępnej, jak i późniejsza korekta i redakcja) oraz ilustracji, nadzór nad projektem, administrowanie projektem, pozyskanie funduszy, korespondencję z edytorem, przygotowanie odpowiedzi na komentarze recenzentów.

- [H3] **Patyk-Kaźmierczak E.***, Izquierdo-Ruiz F., Lobato A., Kaźmierczak M., Moszczyńska I., Olejniczak A., Recio J. M. *The curious case of proton migration under pressure in the malonic acid and 4,4'-bi-pyridine cocrystal* (2024) *IUCrJ*, 11, 168-181 DOI: 10.1107/S2052252524000344.

IF/IF_{5-letni} = 2,9/3,3; IF*/IF*_{5-letni} = 2,9/3,3; liczba punktów MNiSW: 140

Mój wkład w pracę obejmował: przygotowanie koncepcji badań, zaplanowanie i wykonanie prac eksperymentalnych (włączając w to krystalizację próbek, przeprowadzenie eksperymentów dyfrakcji rentgenowskiej i spektroskopii Ramana), analizę danych (w tym rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych), przygotowanie manuskryptu (wersji wstępnej, jak i późniejsza korekta i redakcja), przygotowanie ilustracji, nadzór nad projektem, administrowanie projektem, pozyskanie funduszy, korespondencję z edytorem, przygotowanie odpowiedzi na komentarze recenzentów.

- [H4] **Patyk-Kaźmierczak E.***, Kaźmierczak M. *Hydrate vs anhydrate under a pressure-(de)stabilizing effect of the presence of water in solid forms of sulfamethoxazole* (2021) *Crystal Growth & Design*, 21, 6879–6888, DOI: 10.1021/acs.cgd.1c00784.

IF/IF_{5-letni} = 4,010/4,101; IF*/IF*_{5-letni} = 3,2/3,2; liczba punktów MNiSW: 100

Mój wkład w pracę obejmował: przygotowanie koncepcji badań, zaplanowanie i wykonanie prac eksperymentalnych (włączając w to krystalizację próbek i przeprowadzenie eksperymentów dyfrakcji rentgenowskiej), analizę danych (w tym rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych), przygotowanie manuskryptu (wersji wstępnej, jak i późniejszą korektę i redakcję) i ilustracji, korespondencję z edytorem, przygotowanie odpowiedzi na komentarze recenzentów.

- [H5] Sanii R., **Patyk-Kaźmierczak E.**, Hua C., Darwish S., Pham T., Forrest K., Space B., Zaworotko M. *Toward an understanding of the propensity for crystalline hydrate formation by molecular compounds. Part 2* (2021) *Crystal Growth & Design*, 21, 4927-4939, DOI: 10.1021/acs.cgd.1c00353.

IF/IF_{5-letni} = 4,010/4,101; IF*/IF*_{5-letni} = 3,2/3,2; liczba punktów MNiSW: 100

Mój wkład w pracę obejmował: wykonanie większości eksperymentów dyfrakcyjnych, rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych, analizę danych (włączając w to obliczenie i analizę Pełnych Map Oddziaływań), przygotowanie manuskryptu (wersji wstępnej, jak i późniejsza korekta i redakcja) i ilustracji, przygotowanie odpowiedzi na komentarze recenzentów.

- [H6] **Patyk-Kaźmierczak E.***, Kaźmierczak M., Wang S., Zaworotko M. *Pressure-induced structural effects in the square lattice (sql) topology coordination network sql-1-Co-NCS·4OX* (2023) *Crystal Growth & Design*, 23, 2055-2064, DOI: 10.1021/acs.cgd.2c00982.

IF/IF_{5-letni} = 3,2/3,2; IF*/IF*_{5-letni} = 3,2/3,2; liczba punktów MNiSW: 100

Mój wkład w pracę obejmował: przygotowanie koncepcji badań, zaplanowanie i wykonanie prac eksperymentalnych (włączając w to przeprowadzenie eksperymentów dyfrakcji rentgenowskiej), analizę danych (rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych), dyskusję, przygotowanie manuskryptu (wersji wstępnej, jak i późniejsza korekta i redakcja) i ilustracji, nadzór nad pracami, korespondencję z edytorem, przygotowanie odpowiedzi na komentarze recenzentów.

- [H7] Wang S., Mukherjee S., **Patyk-Kaźmierczak E.**, Darwish S., Bajpai A., Yang Q., Zaworotko M, *Highly Selective High-capacity separation of o-xylene from C8-aromatics by a switching adsorbent layered material* (2019) *Angewandte Chemie International Edition* 58, 6630-6634, DOI:10.1002/anie.201901198

IF/IF_{5-letni} = 12,959/12,659; IF*/IF*_{5-letni} = 16,1/16,2; liczba punktów MNiSW: 200

Mój wkład w pracę obejmował: rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych, analizę danych dotyczącą struktur krystalicznych, przygotowanie manuskryptu (opis eksperymentów dyfrakcyjnych oraz struktur krystalicznych, oraz późniejsza korekta i redakcja pracy, w szczególności części dotyczących struktur krystalicznych).

- [H8] **Patyk-Kaźmierczak E.**, Warren M., Allan D., Katrusiak A. *Pressure inverse solubility and polymorphism of an edible γ -cyclodextrin-based metal-organic framework* (2017) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19, 9086-9091, DOI: 10.1039/C7CP00593H

IF/IF_{5-letni} = 3,906/4,224; IF*/IF*_{5-letni} = 2,9/3,0; liczba punktów MNiSW: 100

Mój wkład w pracę obejmował: przygotowanie koncepcji badań, pozyskanie funduszy zaplanowanie i wykonanie prac eksperymentalnych (włączając w to krystalizację próbek i przeprowadzenie eksperymentów dyfrakcji rentgenowskiej), analizę danych (w tym rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych), przygotowanie manuskryptu (wersji wstępnej, jak i późniejsza korekta i redakcja) oraz ilustracji, przygotowanie odpowiedzi na komentarze recenzentów.

* jako autor korespondencyjny; Impact Factor (IF) i pięcioletni Impact Factor ($IF_{5-letni}$) czasopism podano w następujący sposób: $IF/IF_{5-letni}$ zgodnie z danymi z roku opublikowania pracy, $IF^*/IF_{5-letni}^*$ zgodnie z obecnie obowiązującymi danymi (dla roku 2023); punkty MNiSW zgodnie z listą opublikowaną 05.01.2024; kopie prac naukowych wchodzących w skład cyklu publikacji wraz z oświadczeniami współautorów określającymi indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji zamieszczone są w Załącznikach 5 oraz 6.

Podsumowanie:

Sumaryczny $IF/IF_{5-letni}$ dla publikacji [H1]-[H8] wchodzących w skład cyklu: **38,185/39,285**

Średni $IF/IF_{5-letni}$ dla publikacji [H1]-[H8] wchodzących w skład cyklu: **4,773/4,911**

Sumaryczny $IF^*/IF_{5-letni}^*$ dla publikacji [H1]-[H8] wchodzących w skład cyklu: **38,7/39,8**

Średni $IF^*/IF_{5-letni}^*$ dla publikacji [H1]-[H8] wchodzących w skład cyklu: **4,838/4,975**

Sumaryczna liczba punktów MNiSW dla publikacji [H1]-[H8] wchodzących w skład cyklu: **1080**

Średnia liczba punktów MNiSW dla publikacji [H1]-[H8] wchodzących w skład cyklu: **135**

Łączna liczba cytowań publikacji wchodzących w skład cyklu na dzień 30. Stycznia 2025 według bazy Web of Science/Scopus: **129 (124 bez autocytowań)/135 (126 bez autocytowań)**

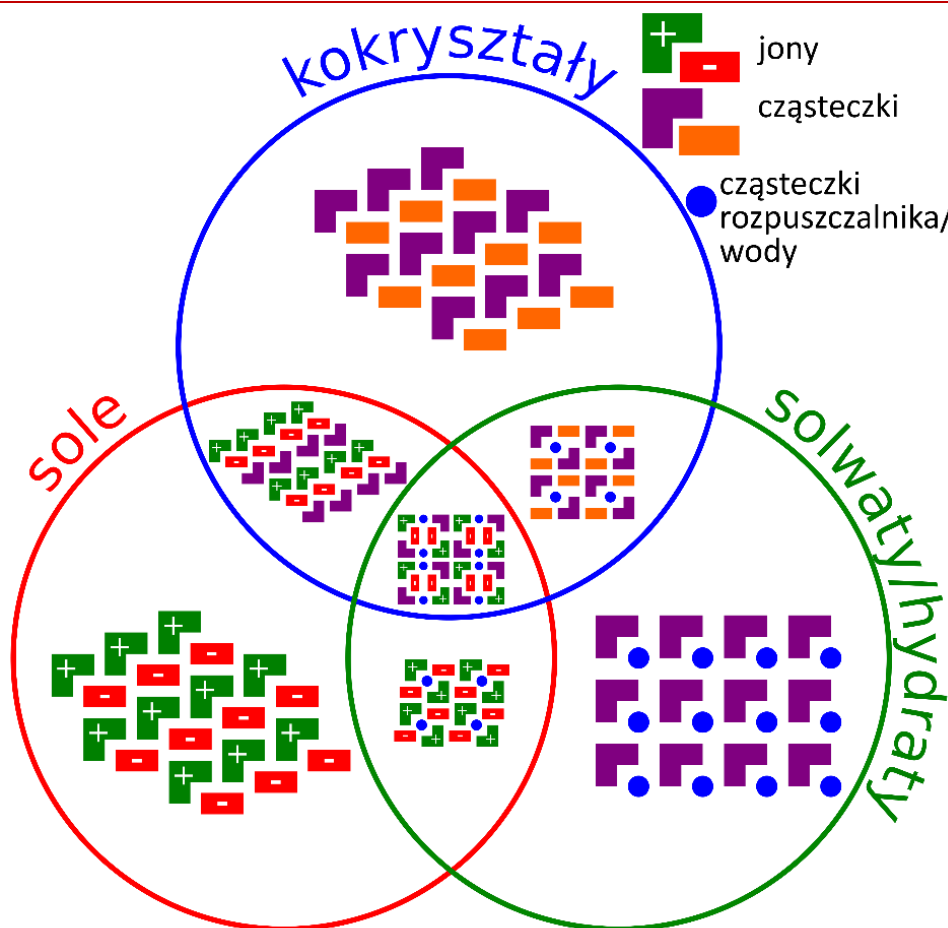
4.3 Omówienie najważniejszych osiągnięć zawartych w cyklu prac stanowiących podstawę do ubiegani się o stopień doktora habilitowanego.

4.3.1. Lista stosowanych skrótów (w kolejności alfabetycznej):

- API – aktywna substancja farmaceutyczna (z ang. Active Pharmaceutical Ingredient)
- BIPY – 4,4'-bipirydyna (jako koformer)
- bipy – 4,4'- bipirydyna (jako ligand)
- BIPYMA – kokryształ 4,4'- bipirydyny i kwasu malonowego
- CCDC – Cambridge Crystallographic Data Center
- CP – polimer koordynacyjny (z ang. Coordination Polymer)
- CCDC – Cambridge Crystallographic Data Centre
- CSD – Cambridge Structural Database
- DAC – komora z kowadełkami diamentowymi (z ang. Diamond Anvil Cell)
- DVS – dynamiczna sorpcja pary (z ang. Dynamic Vapor Sorption)
- EB – etylobenzen
- EtOH – etanol
- ETY – 1,2-bis(4-pirydylo)etan
- ETYFUM – kokryształ 1,2-bis(4-pirydylo)etanu i kwasu fumarowego
- ETYSUC – kokryształ 1,2-bis(4-pirydylo)etanu i kwasu bursztynowego
- FIM – pełna mapa oddziaływań (z ang. Full Interaction Maps)
- FUM – kwas fumarowy
- *i*-PrOH – izopropanol (propan-2-ol)
- MA – kwas malonowy
- MeOH – metanol
- MOF – szkielet metalo-organiczny (z ang. Metal-Organic Framework)
- MOM – materiał metalo-organiczny (z ang. Metal-Organic Material)
- MX – *meta*-ksylen
- NAC – ujemna ściśliwość powierzchniowa (z ang. Negative Area Compressibility)
- NLC – ujemna ściśliwość liniowa (z ang. Negative Linear Compressibility)
- NTE – ujemna rozszerzalność cieplna (z ang. Negative Thermal Expansion)
- OX – *orto*-ksylen
- PCP – porowaty polimer koordynacyjny (z ang. Porous Coordination Polymer)
- PLC – dodatnia ściśliwość liniowa (z ang. Positive Linear Compressibility)
- PTE – dodatnia rozszerzalność cieplna (z ang. Positive Thermal Expansion)
- PTM – medium przenoszące ciśnienie (z ang. Pressure Transmitting Medium)
- PX – *para*-ksylen
- SDG – ucieranie z dodatkiem kropli rozpuszczalnika (z ang. Solvent Drop Grinding)
- SUC – kwas bursztynowy (z ang. succinic acid)
- sql – siatka kwadratowa (z ang. square lattice)
- SMX – sulfametoksazol
- γ -CD – γ -cyklodekstryna

4.3.2. Wstęp

Kryształy wieloskładnikowe składają się z co najmniej dwóch różnych rodzajów indywiduów chemicznych (Kavanagh, 2024) i mają ogromny potencjał aplikacyjny w inżynierii kryształów i materiałów (Tiekink i Zukerman-Schpector, 2017), ponieważ wprowadzenie dodatkowych komponentów do struktury pozwala na zróżnicowanie środowiska krystalicznego i sieci oddziaływań międzycząsteczkowych. To z kolei pozwala na stworzenie materiałów o budowie i właściwościach odmiennych od tych wykazywanych przez kryształy jednoskładnikowe (Schultheiss i Newman, 2009). Kryształy wieloskładnikowe zazwyczaj dzielone są na trzy grupy: kokryształy, sole oraz solwaty (w tym hydraty). Jednak grupy te mogą częściowo się nakładać (Rysunek 1), co może prowadzić do problemów przy klasyfikacji kryształów (Aitipamula *et al.*, 2012).



Rysunek 1. Schemat przedstawiający klasyfikację różnych typów kryształów wieloskładnikowych.

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Aitipamula *et al.*, kokryształy to „ciała stałe będące krystalicznymi materiałami jednofazowymi, złożonymi z dwóch lub więcej różnych związków molekularnych i/lub jonowych, zazwyczaj w stosunku stechiometrycznym, które nie są ani solwatami, ani prostymi solami” (2012). W przypadku soli, sieć krystaliczna utworzona została przez aniony i kationy w określonym stosunku stechiometrycznym, zapewniającym równowagę ładunków (Wouters i Quéré, 2011). Z kolei, solваты i hydraty to krystaliczne ciała stałe w których oprócz cząsteczek głównego związku, obecne są cząsteczki dowolnego rozpuszczalnika (solваты) lub wody (hydraty), przy czym stosunek stechiometryczny nie musi być zachowany (Bhatia *et al.*, 2018). Warto zauważyć, że hydraty mogą powstawać nie tylko w wyniku rekryształizacji z wody (lub układów rozpuszczalników ją zawierających), ale również spontanicznie, gdy woda jest pochłaniana z wilgoci zawartej w powietrzu (Sarcevica *et al.*, 2013). Na przecięciu wspomnianych trzech grup, występują następujące formy kryształów: bezwodne/niesolwatowane kokryształy soli (gdzie sieć krystaliczna zbudowana jest zarówno z jonów jak i cząsteczek neutralnych), solwatowane/uwodnione sole i kokryształy, lub uwodnione/solwatowane kokryształy soli (Aitipamula *et al.*, 2012).

Chociaż, materiały metalo-organiczne (z ang. Metal-Organic Materials – MOMs) typu gość-gospodarz, które obejmują szkielety metalo-organiczne (z ang. Metal-Organic Frameworks – MOFs) i organiczne polimery koordynacyjne (z ang. Coordination Polymers – CPs; Seth i Matzger, 2017), o wypełnionych porach (Liu *et al.*, 2023; Nie *et al.*, 2023) nie są powszechnie klasyfikowane jako kryształy wieloskładnikowe, wykazano, że struktura i właściwości pustych MOM-ów mogą ulec zmianie po adsorpcji cząsteczek gościa (Bureekaew *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2023; Nie *et al.*, 2023; Wolf *et al.*, 2022). Ponadto materiały z tym samym szkieletem, ale różnymi adsorbatami, również mogą mieć odmienne własności (J.-J. Liu *et al.*, 2022; Ohtani i Hayami, 2017; Zhao *et al.*, 2017). Pod tym względem MOM-y typu gość-gospodarz przypominają kryształy wieloskładnikowe, ponieważ ich właściwości można modyfikować poprzez zmianę ich składu wynikającą z wymiany cząsteczek gościa.

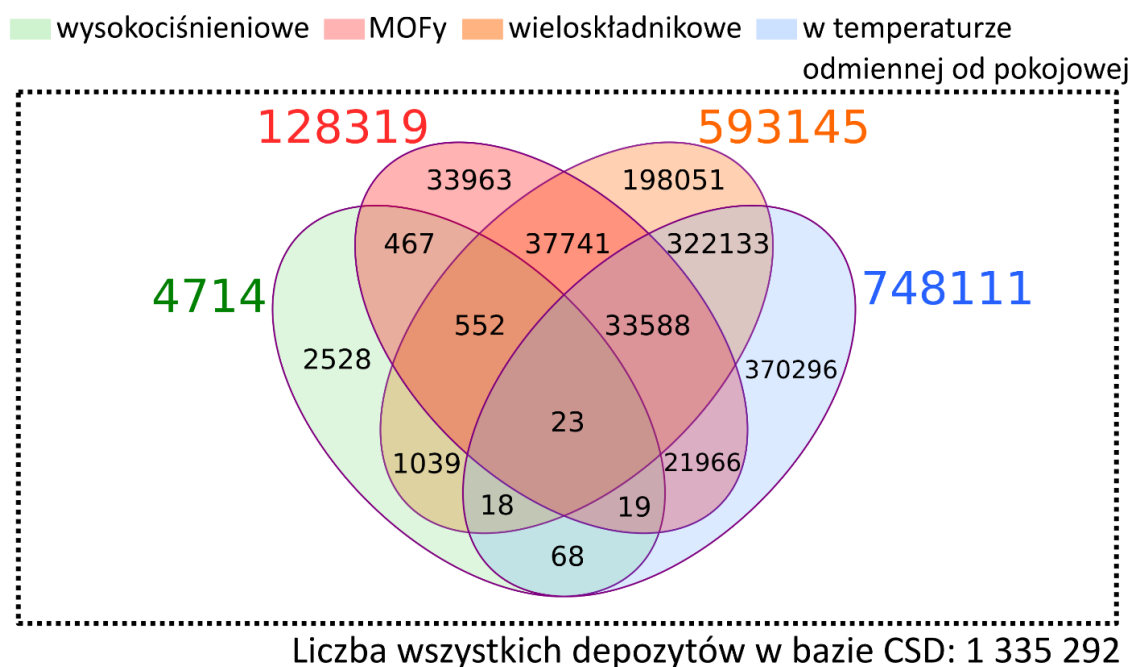
W literaturze można znaleźć doniesienia o wielu interesujących właściwościach uzyskanych dla kryształów wieloskładnikowych, w tym o fotofunkcjonalności kokryształów (Barman *et al.*, 2023; Y. Wang *et al.*, 2019) oraz soli (Bates i Lunt, 2017), czy ujemnej rozszerzalności cieplnej (z ang. Negative Thermal Expansion – NTE; Liu *et al.*, 2019; Ding *et al.*, 2020) i ujemnej ściśliwości liniowej (z ang. Negative Linear Compressibility – NLC; Sobczak *et*

al., 2020; Zhao *et al.*, 2020; Patyk-Kaźmierczak i Kaźmierczak, 2024). Kokryształizację z powodzeniem wykorzystano również do wymuszenia agregacji cząsteczek, która umożliwia zajście selektywnych reakcji chemicznych w fazie stałej przez wystawienie jej na działanie bodźców zewnętrznych, takich jak zmiana temperatury (Cheney *et al.*, 2007; Perman *et al.*, 2011) lub ciśnienia (Gerthoffer *et al.*, 2022; Wilhelm *et al.*, 2008), czy promieniowanie ultrafioletowe (Akhtaruzzaman *et al.*, 2023; Santra i Biradha, 2011). Kryształy wieloskładnikowe odgrywają szczególnie istotną rolę w przemyśle farmaceutycznym (Hilfiker i Raumer, 2019; Putra i Uekusa, 2020), gdzie projektowanie soli i kokryształów jest często wykorzystywane do otrzymywania form aktywnych substancji farmaceutycznych (z ang. Active Pharmaceutical Ingredients – APIs) o lepszych właściwościach fizykochemicznych w porównaniu z kryształami czystych API (Bolla *et al.*, 2022; Duggirala *et al.*, 2015; Putra i Uekusa, 2020). Podobnie, hydraty lub solваты API mogą znaleźć zastosowanie w finalnym produkcie leczniczym, o ile wykazują pożądane własności (Flick *et al.*, 2016; Tawa *et al.*, 2010).

Obecny stan wiedzy umożliwia stosunkowo precyzyjne projektowanie składu kryształów wieloskładnikowych w oparciu o tendencję cząsteczek wybranych związków chemicznych do tworzenia oddziaływań międzycząsteczkowych i syntonów supramolekularnych (Bolla *et al.*, 2022; Desiraju, 1995; Duggirala *et al.*, 2015). Podobne zasady można również wykorzystać do projektowania MOM-ów, których struktura ma być dopasowana do konkretnych cząsteczek gości, gdyż dobór odpowiednich ligandów umożliwia kontrolę nad oddziaływaniami między szkieletem gospodarza a cząsteczkami adsorbentu (Liu *et al.*, 2023). Niemniej jednak, dokładne przewidzenie, jak zmienią się właściwości fizykochemiczne i struktura kryształów po modyfikacji ich składu, jest złożonym zagadnieniem (Kavanagh, 2024; Schultheiss i Newman, 2009). Sposobem na zrewolucjonizowanie inżynierii kryształów w tym kontekście mogą okazać się metody oparte na uczeniu maszynowym, które w ostatnim czasie wykazały duży potencjał jako narzędzie wspomagające projektowanie materiałów krystalicznych o pożądanych właściwościach (Lu *et al.*, 2024; Vu *et al.*, 2023). W literaturze można już znaleźć interesujące przykłady wykorzystania tych metod do przewidywania powstawania kryształów wieloskładnikowych, w tym kokryształów (Mswahili *et al.*, 2021), soli (Shapera *et al.*, 2024) oraz solwatów (Xin *et al.*, 2019). Metodę tą wykorzystano również do przewidywania przewodnictwa protonowego w MOF-ach typu gość-gospodarz (Han *et al.*, 2024) oraz do określenia, w jaki sposób właściwości zaadsorbowanych jonów wpływają na topologię szkieletu (Zolotarev, 2021). Ze względu na fakt, że modele uczenia

maszynowego korzystają z danych literaturowych, a ich dostępność może rzutować na dokładność przewidywań (Ajiboye *et al.*, 2015), istotne jest określanie i deponowanie modeli strukturalnych zarówno dla nowych, jak i znanych form krystalicznych, włączając w to kryształy badane w różnych warunkach ciśnienia i temperatury. Dzięki temu możliwe jest poszerzenie obecnego stanu wiedzy oraz wzbogacenie dostępnych baz danych.

Największą bazą danych struktur krystalicznych jest Cambridge Structural Database (CSD; Groom *et al.*, 2016), w której znajdują się modele strukturalne kryształów organicznych i metalo-organicznych która obecnie liczy ponad 1,3 miliona depozytów. Niemniej jednak, jeśli pod uwagę wzięta zostanie liczba depozytów dla wybranych typów kryształów i warunków eksperymentalnych okazuje się, że niektóre grupy są reprezentowane w znacząco niższym stopniu niż inne (Rysunek 2).



Rysunek 2. Diagram Venna przedstawiający różne podzbiory depozytów CSD i ich wzajemne nakładanie się. Liczba depozytów należących do każdego z głównych podzbiorów (wysokociśnieniowego, MOF, wieloskładnikowego i w temperaturze innej niż pokojowa) jest wymieniona obok owali je reprezentujących (kolor czcionki odpowiada kolorowi owalu). Liczba depozytów należących do dwóch lub więcej podzbiorów jest podana w nakładających się obszarach diagramu.

Spośród wszystkich 1 335 293 depozytów dostępnych w CSD (Wersja 5.45, wrzesień 2024), tylko 128 319 (9,6%) stanowi podzbiór CSD MOF. Rozkład między kryształami jedno- i

wieloskładnikowymi jest bardziej równomierny, z 593 145 (44,4%) depozytami z liczbą jednostek chemicznych większą niż 1. Jeśli chodzi o warunki eksperymentalne wyznaczania struktury, ponad połowa wszystkich depozytów dotyczy temperatury innej niż temperatura pokojowa (748 111; 56,0%), a tylko 0,35% (4714) należy do wysokociśnieniowego podzbioru CSD. W obrębie tego podzbioru, 1632 (34,6%) depozyty reprezentują kryształy wieloskładnikowe, co pokazuje, że grupa ta jest mniej reprezentowana w badaniach wysokociśnieniowych w porównaniu z całą bazą CSD. Co więcej, zazwyczaj ta sama forma krystaliczna jest badana w pewnym zakresie ciśnień, a jej struktura jest publikowana dla kilku wartości ciśnienia, co skutkuje zwiększeniem liczby depozytów o tym samym składzie chemicznym. Jednocześnie 22,5% podzbioru wysokociśnieniowego CSD (1061 depozytów) zawiera struktury MOF-ów, co jest wartością ponad dwukrotnie większą w porównaniu z częstotliwością występowania depozytów MOF-ów w całej bazie. Mimo to, ponieważ objętość podzbioru wysokociśnieniowego jest niemal zaniedbywalna w porównaniu z ponad 1,3 milionem depozytów, jego dane mają mniejsze znaczenie statystycznie niż dane całej bazy CSD. Pokazuje to również, że potrzebne są dalsze badania strukturalne różnych typów kryształów, aby zwiększyć liczbę depozytów oraz reprezentację różnych podzbiorów.

W celu wyznaczenia struktur krystalicznych stosuje się metody dyfrakcyjne, które wykorzystują zjawisko rozproszenia neutronów, elektronów o wysokiej energii, czy promieniowania rentgenowskiego lub synchrotronowego na substancjach stałych (monokryształach i próbkach proszkowych), co pozwala określić ich symetrię oraz położenie atomów (Mittermeijer i Welzel, 2013). Odkąd w 1912 roku po raz pierwszy zarejestrowano dyfraktogram rentgenowski kryształu siarczanu(VI) miedzi(II) (Ewald, 1962; Friedrich *et al.*, 1912), technika ta przeszła ogromną ewolucję i obecnie jest powszechnie dostępna oraz rutynowo wykorzystywana w badaniach strukturalnych (Borisov i Podberezskaya, 2012). Przy odpowiednim oprzyrządowaniu, pomiary dyfrakcyjne można również prowadzić w szerokim zakresie temperatury i ciśnienia (Rissanen, 2012). Przy czym, wykonywanie pomiarów dyfrakcji rentgenowskiej w niskiej temperaturze jest powszechnie stosowane w celu wyznaczenia bardziej precyzyjnych modeli strukturalnych, dzięki ograniczeniu ruchów termicznych atomów (Müller, 2009). Chłodzenie pomaga również zredukować nieporządek dynamiczny, który może występować w kryształach, zwłaszcza jeśli obecne są małe cząsteczki lub grupy funkcyjne o dużej swobodzie rotacji, niezaangażowane w silne oddziaływania międzycząsteczkowe (Dittrich, 2021).

Ponadto, poddanie próbki krystalicznej działaniu niskiej temperatury pozwala zaobserwować zachowanie i właściwości danego materiału podczas chłodzenia, umożliwiając identyfikację ewentualnych przemian fazowych i odmian polimorficznych (Al Rahal *et al.*, 2023; Crawford *et al.*, 2019), a także może prowadzić do odkrycia rzadkich zjawisk cieplnych, takich jak NTE (Lee i Dumitrescu, 2021; Miller *et al.*, 2009). Analogicznie, eksperymenty dyfrakcyjne prowadzone w wysokiej temperaturze lub pod wysokim ciśnieniem (powyżej 0,1 GPa; Katrusiak, 2019) można wykorzystać do badania reakcji kryształów odpowiednio na ogrzewanie czy kompresję. Ponieważ jednocześnie dostarczają one informacji strukturalnych, pozwalają nie tylko ocenić, lecz również zrozumieć odpowiedź materiału na działanie bodźców zewnętrznych. Takie eksperymenty umożliwiają określenie stabilności termicznej i ciśnieniowej form krystalicznych (Cametti *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2002; Sahoo *et al.*, 2020), odkrycie nowych odmian polimorficznych (Marin *et al.*, 2022; Patyk-Kaźmierczak i Kaźmierczak, 2020), indukowanie reakcji chemicznych w ciele stałym (Sun *et al.*, 2011; Tang i Strobel, 2019) oraz odkrywanie innych nietypowych zjawisk (Cairns i Goodwin, 2015; Chinnasamy *et al.*, 2022; Fang *et al.*, 2023). Wpływ wysokiego ciśnienia na agregację cząsteczek można badać również poprzez wysokociśnieniową rekrytalizację próbki, która może być prowadzona zarówno w warunkach izotermicznych (zmieniając ciśnienie) jak i izochorycznych (wykorzystując ogrzewanie próbki do jej stopienia lub rozpuszczenia w ośrodku przenoszącym ciśnienie – PTM – z ang. *Pressure Transmitting Medium*; Katrusiak, 2008). W drugim przypadku cząsteczki mają większą swobodę ruchu, co potencjalnie może prowadzić do krytalizacji nowych odmian polimorficznych charakteryzujących się wyraźnie odmienną strukturą (Fabbiani *et al.*, 2005; Johnstone *et al.*, 2010; Patyk-Kaźmierczak i Kaźmierczak, 2020) lub do powstawania solwatów i hydratów (Fabbiani *et al.*, 2004; Olejniczak *et al.*, 2016; Zieliński i Katrusiak, 2015), których nie udało się otrzymać w przypadku kompresji kryształów (Katrusiak, 2019).

Niezależnie od warunków eksperymentalnych, określenie struktury krystalicznej pozwala powiązać jej cechy z właściwościami kryształu, co jest kluczowe dla rozwoju metod projektowania materiałów krystalicznych o pożądanых własnościach, opartych na wiedzy (Macchi, 2014). Równocześnie, poznanie zachowania i stabilności kryształów w zmiennych warunkach temperatury i ciśnienia jest kluczowe dla zrozumienia ograniczeń i potencjalnych zastosowań danego materiału. Jak wspomniano, ekspozycja kryształów na różnorodne bodźce może ujawnić ich nieznane dotychczas właściwości lub nowe formy, oraz dostarczyć istotnych informacji o

polimorfizmie, co pozwala identyfikować przemiany fazowe i zapobiegać im, gdy są niepożądane. Ma to szczególne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym, gdzie selekcja form krystalicznych jest istotnym etapem procesu opracowywania leków (Braga *et al.*, 2022; Lee, 2014; Newman i Wenslow, 2016). Ma to na celu wybór formy charakteryzującej się najkorzystniejszymi właściwościami fizykochemicznymi i aktywnością biologiczną, oraz ustalenie optymalnych warunków do wytwarzania, transportu i magazynowania finalnego produktu leczniczego (Braga *et al.*, 2022; Lee, 2014), które pozwalają uniknąć zajścia niechcianych przemiany fazowych. Warto zaznaczyć, że poszukiwanie wieloskładnikowych form krystalicznych API często wymaga celowego działania (tzn. uzyskanie kokryształu lub soli wiąże się ze świadomym dodaniem odpowiednich związków chemicznych). Natomiast w przypadku solwatów i hydratów, ich powstawanie może zachodzić przypadkowo na każdym etapie produkcji, w którym obecny jest rozpuszczalnik (Braun, 2019; Gift *et al.*, 2009), lub nawet spontanicznie (w przypadku hydratów, gdy woda jest pochłaniana z wilgoci zawartej w powietrzu; Sarcevica *et al.*, 2013). Może to być problematyczne, jeśli forma solwatowana nie jest tą, która została wybrana do końcowego produktu farmaceutycznego.

W niniejszej rozprawie przedstawiono wyniki badań nad wybranymi kryształami organicznymi i metalo-organicznymi, stosując techniki dyfrakcyjne w zróżnicowanych warunkach ciśnienia i temperatury, w celu ustalenia zależności między ich składem, strukturą a właściwościami. Niniejszy opis stanowi krótkie podsumowanie wyników badań, będących podstawą przedstawianego osiągnięcia naukowego. Szczegółowe informacje dotyczące metodologii, przebiegu eksperymentów, uzyskanych wyników i ich omówienie, a także rysunki, tabele i dane liczbowe, znajdują się w załączonych publikacjach naukowych oraz dołączonych do nich materiałach dodatkowych.

4.3.3. Cel badań

Celem niniejszej pracy było zbadanie wybranych ciał krystalicznych o złożonym składzie chemicznym (kryształów wieloskładnikowych i MOM-ów typu gość-gospodarz) w zmiennych warunkach temperatury i ciśnienia, by zrozumieć zależności między zróżnicowaniem otoczenia krystalicznego i sieci oddziaływań międzycząsteczkowych a procesem krystalizacji i właściwościami kryształów. Szczegółowe cele rozprawy obejmują:

- Zbadanie stabilności i zachowania wybranych kryształów wieloskładnikowych (kokryształów i hydratów) oraz MOM-ów typu gość-gospodarz w różnych warunkach temperatury i ciśnienia.
- Wyznaczenie zależności między ΔpK_a koformerów tworzących kokryształy typu kwas-zasada Brønsteda-Lowry’ego a ciśnieniem inicjującym transfer protonu i transformację kokryształu w sól.
- Określenie korelacji między podatnością związków o podobnej strukturze do tworzenia hydratów a ich cechami strukturalnymi.
- Ustalenie wpływu struktury i charakteru chemicznego cząsteczek gości na strukturę krystaliczną i zachowanie wybranych MOM-ów typu gość-gospodarz.

4.3.4. Metodologia

Kryształy użyte w badaniach dyfrakcyjnych uzyskano w warunkach otoczenia (temperatura pokojowa i ciśnienie atmosferyczne) poprzez krystalizację z odpowiednio dobranych rozpuszczalników, przeprowadzoną przeze mnie lub przez jednego ze współautorów publikacji [H1]-[H8]. Dodatkowo, w przypadku γ -CD-MOF (publikacja [H8]) oraz kryształów zawierających sulfametoksazol (SMX; publikacja [H4]) rekrytalizację prowadzono również w warunkach wysokiego ciśnienia z wykorzystaniem komory z kowadełkami diamentowymi (z ang. Diamond Anvil Cell – DAC).

Warunki wysokiego ciśnienia uzyskano za pomocą komory DAC typu Merrill-Bassetta (Merrill i Bassett, 1974) lub komory one20DAC od Almax EasyLab (o efektywnym kącie otwarcia 112°). Komora została przygotowywana poprzez umieszczenie metalowej uszczelki (przedściśniętej, z otworem o średnicy 0,3–0,4 mm) pomiędzy kołkami diamentowymi. Do otworu uszczelki włożono następnie monokryształ lub próbkę polikrystaliczną badanego związku, PTM oraz odłamek lub sferkę rubinową. Ciśnienie zmierzono metodą fluorescencji rubinu (Piermarini *et al.*, 1975), wykorzystując spektrometr BETSA i detektor Photon Control, o dokładności pomiaru 0,02 GPa. W eksperymentach, w których próbka poddawana była kompresji, do otworu dodano kilka włókien celulozowych lub niewielką ilość kleju epoksydowego, aby zapobiec przemieszczaniu się kryształu w trakcie eksperymentu. W przypadku stosowania kleju, pełnił on również rolę podpory, utrzymując kryształ w nachylonej pozycji. W celu zapewnienia warunków

niskiej temperatury wykorzystano przystawkę chłodzącą (od Oxford Cryosystem) zasilaną azotem, zamontowaną na dyfraktometrze rentgenowskim.

Badania dyfrakcji rentgenowskiej monokryształów przeprowadzano głównie za pomocą 4-kołowych dyfraktometrów Excalibur lub SuperNova firmy Rigaku Oxford Diffraction, a także z użyciem dyfraktometru ze stałym kątem χ firmy Bruker. Eksperymenty w temperaturze pokojowej i niskiej prowadzono z zastosowaniem molibdenowej ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) lub miedziowej ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) lampy rentgenowskiej, natomiast w badaniach wysokociśnieniowych wykorzystywano wyłącznie lampę molibdenową. W ramach badań opisanych w publikacji [H8] część pomiarów dyfrakcyjnych wykonano z użyciem promieniowania synchrotronowego ($\lambda = 0,6889 \text{ \AA}$) na linii I19 w Diamond Light Source w Didcot (Wielka Brytania).

W przypadku pomiarów z wykorzystaniem promieniowania rentgenowskiego, programy CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2022) oraz APEX3 (Bruker AXS Inc., 2017) posłużyły do zebrania danych eksperymentalnych, wyznaczenia macierzy orientacji, integracji danych oraz wprowadzenia poprawki na absorpcję. W przypadku eksperymentów z promieniowaniem synchrotronowym, dane zostały zebrane z wykorzystaniem oprogramowania własnego, a program CrysAlisPro posłużył do ich przetwarzania. Do wyznaczenia struktur krystalicznych zastosowano metody bezpośrednie lub fazowanie wewnętrzne, z wykorzystaniem odpowiednio programów ShelXS (Sheldrick, 2008) oraz ShelXT (Sheldrick, 2015a). Modele strukturalne udokładniono następnie metodami bezpośrednimi, korzystając z programu ShelXL (Sheldrick, 2015b), lub przeprowadzono udokładnienie niesferyczne za pomocą programu NoSpherA2 (Kleemiss *et al.*, 2021). Wszystkie programy wykorzystane w procesie rozwiązywania i udokładniania struktur były zaimplementowane w programie Olex2 (Dolomanov *et al.*, 2009), który pełnił rolę interfejsu. Szczegóły dotyczące udokładnienia atomów wodoru oraz nieporządku, oraz dotyczące maskowania rozpuszczalnika, można znaleźć w sekcjach eksperymentalnych i plikach z informacjami uzupełniającymi artykułów [H1]-[H8].

4.3.5. Wyniki

4.3.5.1. Ujemna ściśliwość liniowa i rozszerzalność cieplna w kokryształach organicznych

W publikacjach [H1] i [H2] opisano badania wysokociśnieniowe i niskotemperaturowe dwóch izostrukuralnych kokryształów 1,2-bis(4-pirydylo)etanu (ETY) z kwasem fumarowym (FUM) i z kwasem bursztynowym (SUC – z ang. succinic acid), w których cząsteczki agregują tworząc

motyw *stojaka na wino* (z ang. *wine rack*), którego występowanie często wiąże się z nietypowym zachowaniem materiałów pod wpływem zmian temperatury i ciśnienia.

4.3.5.1.1. Cel i znaczenie

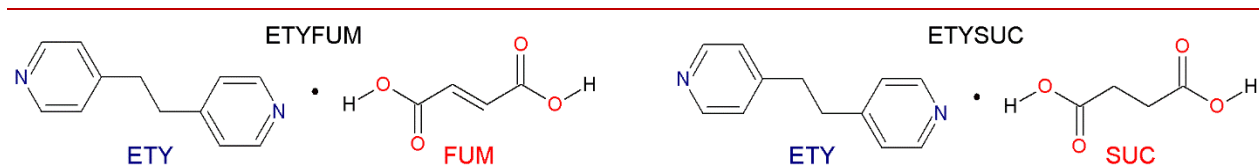
Podwyższanie ciśnienia lub obniżanie temperatury zazwyczaj prowadzi do zmniejszenia wymiarów kryształów. Jednak, w nielicznych przypadkach, obserwuje się nietypowe zachowanie materiałów, polegające na występowaniu NLC lub ujemnej ściśliwości powierzchniowej (z ang. Negative Area Compressibility – NAC), przejawiające się rozszerzaniem kryształu pod wpływem ciśnienia odpowiednio w jednym lub dwóch kierunkach (Baughman *et al.*, 1998; Cairns i Goodwin, 2015). Podobnie, niektóre kryształy wykazują NTE kurcząc się po ogrzaniu (Miller *et al.*, 2009). Materiały wykazujące NLC i NAC mogą być stosowane w systemach telekomunikacyjnych i układach optycznych przeznaczonych do pracy w warunkach wysokiego ciśnienia (Baughman *et al.*, 1998), natomiast materiały NTE znajdują zastosowanie jako domieszki kompensujące rozszerzalność cieplną tworzyw (Takenaka, 2012). Mechanizm NLC może mieć różne podłoże i wynikać ze zmian dynamicznych lub cech topologicznych, a tendencja do wykazywania NLC jest silnie związana z obecnością takich motywów jak *plaster miodu* czy *stojak na wino* (Cairns i Goodwin, 2015). Natomiast przyczyny NTE są często złożone i dla niektórych materiałów wciąż nie do końca poznane (Miller *et al.*, 2009).

Istnieje szereg publikacji na temat materiałów NTE (organicznych, nieorganicznych i metalo-organicznych), podczas gdy przypadki w których zaobserwowana została znacząca NLC i NAC są nieliczne i dotyczą one głównie materiałów szkieletowych zawierających metale oraz kryształów porowatych (Cairns *et al.*, 2013; Cairns i Goodwin, 2015; Goodwin *et al.*, 2008; Zeng *et al.*, 2017). Przykłady te cechuje jednak szereg słabych stron związanych ze składem (Cairns *et al.*, 2013; Goodwin *et al.*, 2008), synteza (Cairns *et al.*, 2013; Zeng *et al.*, 2017), wrażliwością na obecność wody (Zhao *et al.*, 2020) czy ograniczeniami wynikającymi z obecności centrów metalicznych (Zeng *et al.*, 2017).

Niniejsze badania miały na celu określenie odpowiedzi dwóch kokryształów, w których cząsteczki łączą się, tworząc motyw *stojaka na wino* na zmianę temperatury i ciśnienia, w celu stwierdzenia czy mogą one stanowić realną alternatywę dla materiałów NLC zawierających metale. Co więcej, zbadanie i porównanie blisko spokrewnionych strukturalnie kokryształów pozwoliło na lepsze zrozumienie cech determinujących skalę NLC i NTE.

4.3.5.1.2. Wyniki i dyskusja

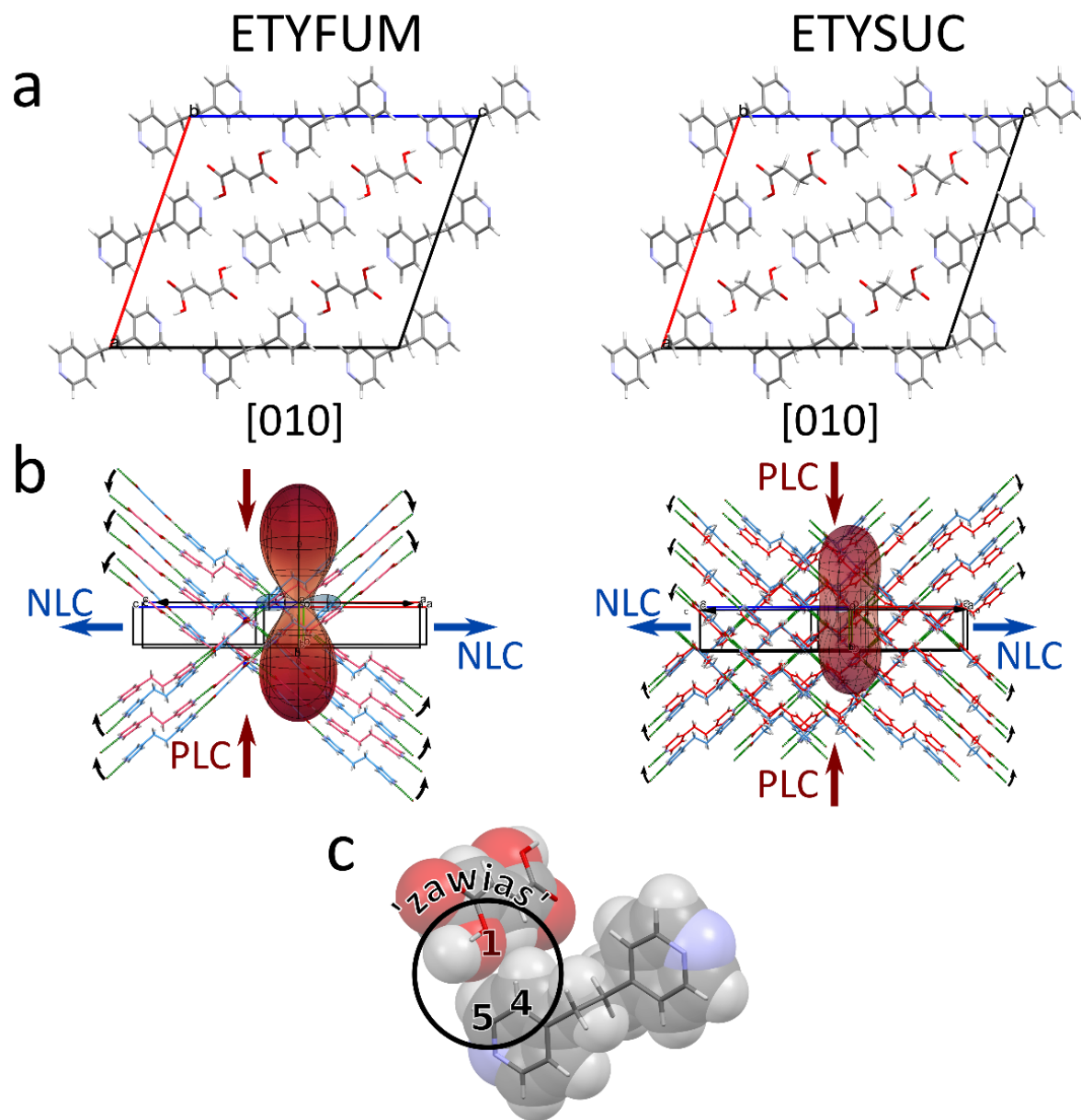
Badania dwóch izostrukturnych kokryształów: ETY z FUM – ETYFUM oraz ETY z SUC – ETYSUC (Schemat 1), pokazały, że oba wykazują NLC oraz NTE. Skala tych efektów w obu przypadkach jest jednak znacząco różna. Zaobserwowane różnice wynikają z istnienia zawady sterycznej, w postaci dwóch dodatkowych atomów wodoru w cząsteczce SUC, który jest nasyconym analogiem FUM.



Schemat 1. Wzory strukturalne cząsteczek tworzących kokryształy ETYFUM i ETYSUC.

W warunkach temperatury pokojowej i ciśnienia atmosferycznego zarówno ETYFUM, jak i ETYSUC krystalizują w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $I2/a$ i są izostrukturne (Rysunek 3). Wybór niekonwencjonalnej grupy przestrzennej, alternatywnej do grupy $C2/c$ pierwotnie przypisanej kokryształom ETYFUM i ETYSUC w pracach opisujących ich struktury (Bowes *et al.*, 2003; Braga *et al.*, 2010), miał na celu zapewnienie wartości kąta β bliższych 90° . Pod wpływem wysokiego ciśnienia oba kryształy wykazują NLC, jednak o znacząco różnej wartości (Tabela 1). W przypadku ETYFUM efekt jest porównywalny z zachowaniem materiałów zawierających centra metaliczne, które charakteryzują się najbardziej znaczącą NLC. Mediana ściśliwości w kierunku NLC (K_{NLC}) dla ETYFUM, wynosi $-24(1) \text{ TPa}^{-1}$ i jest bliższa wartościom dla materiałów uznawanych z punkt odniesienia, niż dla kryształów organicznych (Patyk-Kaźmierczak i Kaźmierczak, 2024). NLC w ETYFUM nie zmienia się znacząco i jest obserwowana w szerokim zakresie ciśnień (od $0,1 \text{ MPa}$ do $3,58(2) \text{ GPa}$). W związku z tym, jego zdolność do kompresji (z ang. *compressibility capacity* – χ_K ; Cairns i Goodwin, 2015) zdefiniowana przez Równanie 1 (gdzie $p_{\min}$, $p_{\max}$ to minimalne i maksymalne wartości ciśnienia dla wybranego zakresu) dla całego zakresu ciśnień w jakim był przebadany wynosi $6,8\%$, przy czym zazwyczaj wartość χ_K materiałów wykazujących NLC oscyluje w okolicach 1% , i jedynie w wyjątkowych sytuacjach jego wartość zbliża się do 10% (Cairns i Goodwin, 2015).

$$\chi_K = - \int_{p_{\min}}^{p_{\max}} K(p) dp \quad \text{Równanie 1}$$



Rysunek 3. Ułożenie cząsteczek w strukturze krystalicznej ETYFUM (po lewej) i ETYSUC (po prawej) pokazane wzdłuż kierunku [010] (a). Nałożone fragmenty struktury ETYFUM i ETYSUC przedstawiające motywy *stojaka na wino* (b) w temperaturze pokojowej/0,1 MPa (niebieski) i pod wysokim ciśnieniem (różowy; odpowiednio w 3,58(2) i 2,90(2) GPa dla ETYFUM i ETYSUC I, oba w temperaturze pokojowej); czerwone i niebieskie strzałki oznaczają odpowiednio kierunki PLC i NLC, a czarne strzałki oznaczają kierunki ruchu łańcuchów. Na struktury naniesiono również wykresy wygenerowane za pomocą programu PASCAL (Cliffe i Goodwin, 2012; Lertkiattrakul *et al.*, 2023) przedstawiające tensory ścisłości. Część (c) przedstawia zawias dla struktury ETYFUM (analogiczny znajduje się w strukturze ETYSUC).

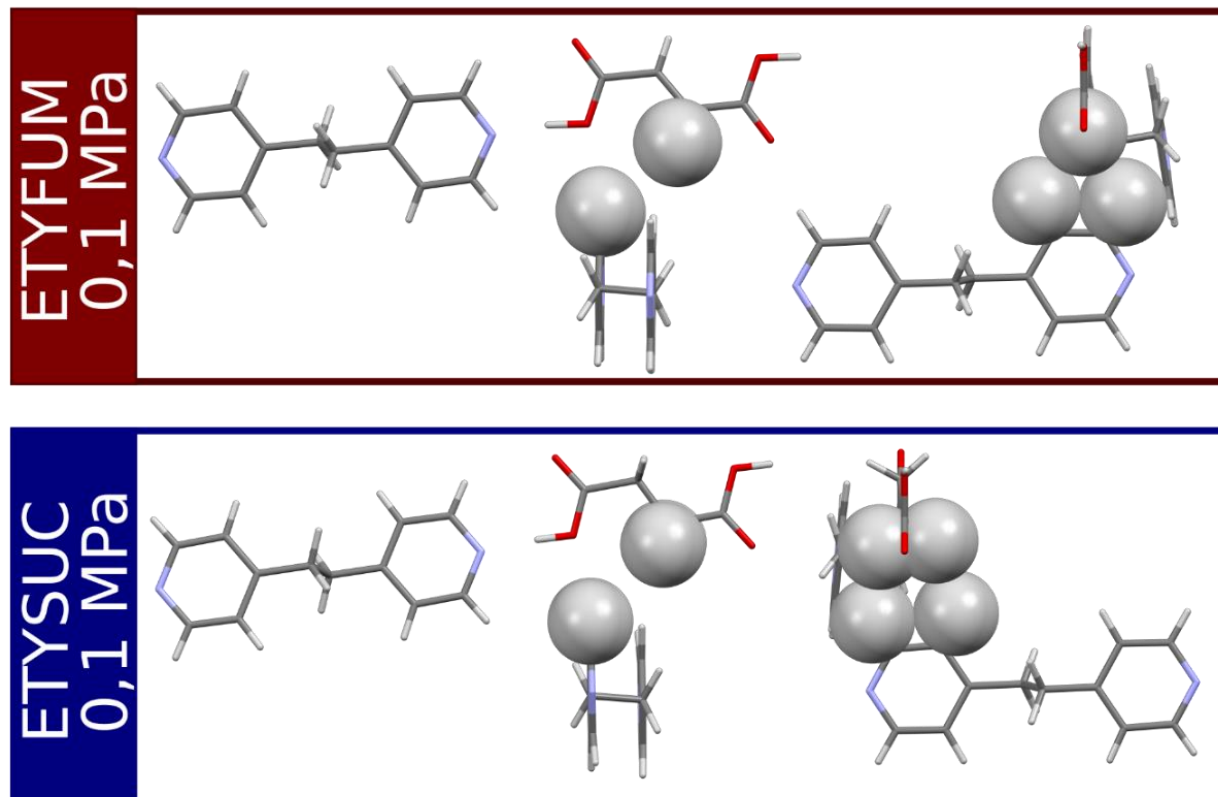
Tabela 1. Parametry NLC i NTE dla kryształów ETYFUM i ETYSUC. Dla ETYSUC ściśliwość obliczono dla Fazy I i dla połączonych danych dla Faz I i I'.

		ETYFUM	ETYSUC I	ETYSUC I i I'
NLC	K (TPa ⁻¹) <i>mediana</i>	-24(1)	-5,4(2)	-4,2(4)
	Zakres ciśnień (GPa)	0,0001-3,58	0,0001-2,90	0,0001-3,73
	Kierunek	0,73 a -0,68 c	0,80 a -0,60 c	0,78 a -0,63 c
	K_{X_3} (TPa ⁻¹) <i>najbardziej ujemna</i>	-36(6)	-10,1(9)	-10,5(23)
	χ_K (%)	6,8	1,9	2,2
NTE	α_{X_1} (MK ⁻¹)	-38,6(7)	-16,5(6)	-
	Zakres temperatur (K)	140-300	100-300	-
	Kierunek	0,72 a -0,69 c	0,79 a -0,61 c	-

Mechanizm NLC w ETYFUM można powiązać z deformacją motywu *stojaka na wino* utworzonego przez łańcuchy naprzemiennie ułożonych cząsteczek ETY i FUM połączonych wiązaniami wodorowymi O-H $\cdots$ N. Pomimo braku w strukturze *zawiasu* w postaci kationu metalu, możliwe jest określenie punktu, w którym następuje *zawiasowanie*. Punkt ten znajduje się w miejscu, w którym atom tlenu FUM zazębia się z dwoma atomami wodoru pierścienia pirydynowego ETY (Rysunek 3). Jest wielce prawdopodobne, że to właśnie brak centrów metalicznych umożliwiło osiągnięcie znaczącej NLC obserwowanej w przypadku ETYFUM, ponieważ pozwoliło to na eliminację ograniczeń narzuconych przez koordynację metalu.

Chociaż ETYSUC również wykazuje NLC związaną z podobnym mechanizmem, skala efektu jest znacznie mniejsza (mniej ujemna). W zakresie ciśnień od 0,1 MPa do 2,90(2) GPa mediana ściśliwości K_{NLC} osiąga zaledwie -5,4(2) TPa⁻¹, a χ_K wynosi 1,9%. Dodatkowo, powyżej 2,90(2) GPa ETYSUC ulega przemianie fazowej do Fazy I'. Przemianie tej nie towarzyszą znaczące zmiany strukturalne, a kryształ nadal wykazuje NLC, jednak jego odpowiedź na kompresję ulega zmianie. Zarówno osłabienie NLC, jak i przemianę fazową ETYSUC można powiązać z zawadą steryczną, która występuje w kryształach ETYSUC, a nie jest obecna w przypadku ETYFUM. Ponieważ ETYSUC jest nasyconym analogiem ETYFUM, zawiera dwa dodatkowe atomy wodoru α . Układ łańcuchów ETY $\cdots$ FUM/SUC, połączonych wiązaniami wodorowymi O-H $\cdots$ N, powoduje, że atomy wodoru przy atomach węgla α cząsteczek kwasu i atomy wodoru pierścienia pirydynowego ETY zbliżają się do siebie wraz z postępującą deformacją motywu *stojaka na wino*. W ETYFUM pojedynczy atom wodoru przy atomie węgla α

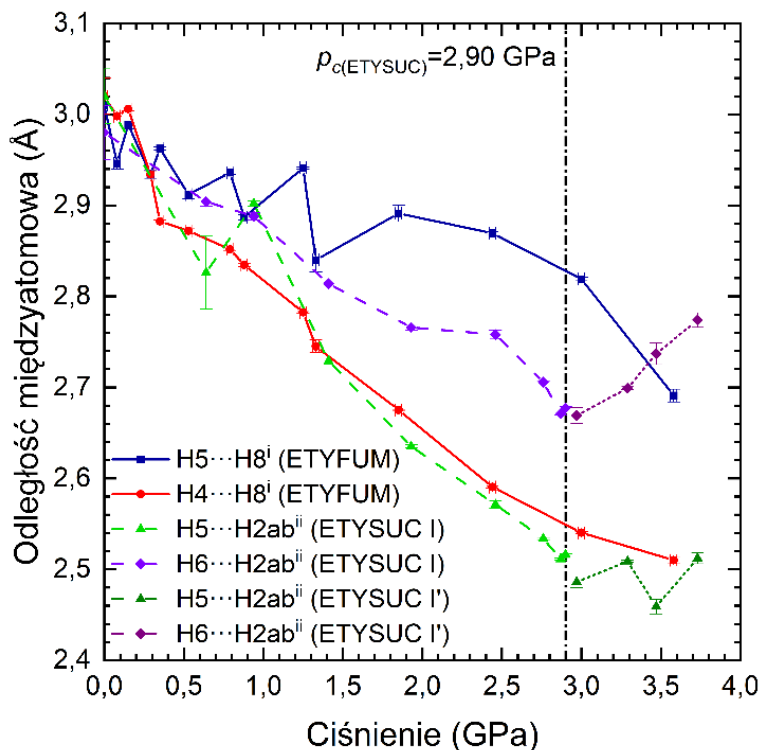
cząsteczki FUM znajduje się pomiędzy atomami wodoru pierścienia pirydynowego, natomiast w ETYSUC dwa atomy wodoru przy atomach węgla α są na kursie kolizyjnym z atomami wodoru ETY (Rysunek 4).



Rysunek 4. Układ cząsteczek ETY i FUM/SUC w strukturach krystalicznych ETYFUM (kolor czerwony) i ETYSUC (kolor niebieski) w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem 0,1 MPa. Atomy wodoru przy jednym z atomów węgla α cząsteczek FUM i SUC oraz sąsiadujące atomy wodoru pierścienia pirydynowego ETY przedstawiono jako sfery, aby uwidocznili ich wzajemne położenie.

Analiza odległości między atomami wodoru dla krótkich kontaktów $H \cdots H$ w ETYSUC, pokazała, że wartości wynoszące około 2,5 i 2,7 Å (Rysunek 5), stanowią graniczne wartości po których osiągnięciu dalsza deformacja motywu *stojaka na wino* w dotychczasowym kierunku staje się niemożliwa, co prowadzi do przemiany fazowej. Od tego momentu sposób w jaki łańcuchy $ETY \cdots SUC$ zmieniają swoje położenie pod wpływem kompresji przebiega inaczej niż w ETYSUC I, co umożliwia wydłużenie jednego z dwóch krótkich kontaktów $H \cdots H$ z około 2,7 do 2,8 Å (Rysunek 5). Zaobserwowano również, że podobne graniczne zbliżenie dyskutowanych atomów wodoru co w ETYSUC jest osiągane również w ETYFUM, ale odbywa się ono w

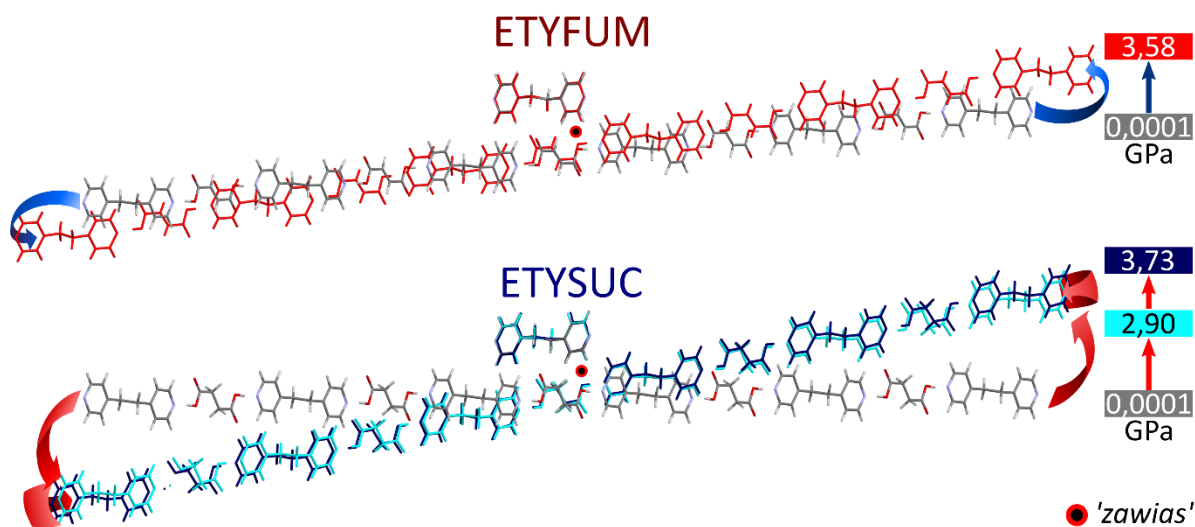
szerszym zakresie ciśnień i jest związane z większą deformacją motywu *stojaka na wino* (Rysunek 5). Dodatkowo, ruch łańcuchów ETY...FUM względem siebie postępuje tylko w jednej płaszczyźnie, przypominając ruch nożycowy. Tymczasem w ETYSUC łańcuchy jednocześnie rotują w miarę deformacji *stojaka na wino*, co prowadzi do odmiennego kierunku NLC w ETYSUC w porównaniu z ETYFUM oraz wpływa na skalę efektu (Rysunek 6). Ruch w dodatkowej płaszczyźnie pozwala ponadto spowolnić zbliżanie się atomów wodoru SUC i ETY.



Rysunek 5. Zależność odległości między atomami wodoru ETY a atomami wodoru α kwasów FUM/SUC od ciśnienia: w kokryształach ETYFUM (linie ciągłe) i ETYSUC (linie przerywane/punktowe). Pionowa linia kreskowo-punktowa wskazuje ciśnienie przemiany fazowej (p_c) dla ETYSUC. Kody symetrii: (i) $-x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$; (ii) $\frac{1}{2}+x, -y, z$.

Struktury krystaliczne ETYFUM i ETYSUC podczas chłodzenia zmieniają się w podobnym sposób jak podczas kompresji. W związku z tym, mechanizmu NTE również można powiązać z deformacją motywu *stojaka na wino*. Odkształcenie struktury pod wpływem chłodzenia w badanym zakresie temperatur jest jednak zauważalnie słabsze, co jest oczywiste, biorąc pod uwagę, że kompresja pozwala na mocniejsze *splaszczanie* tego motywu. Zarówno w ETYFUM, jak i ETYSUC, kierunki NTE są zbliżone do analogicznych kierunków NLC

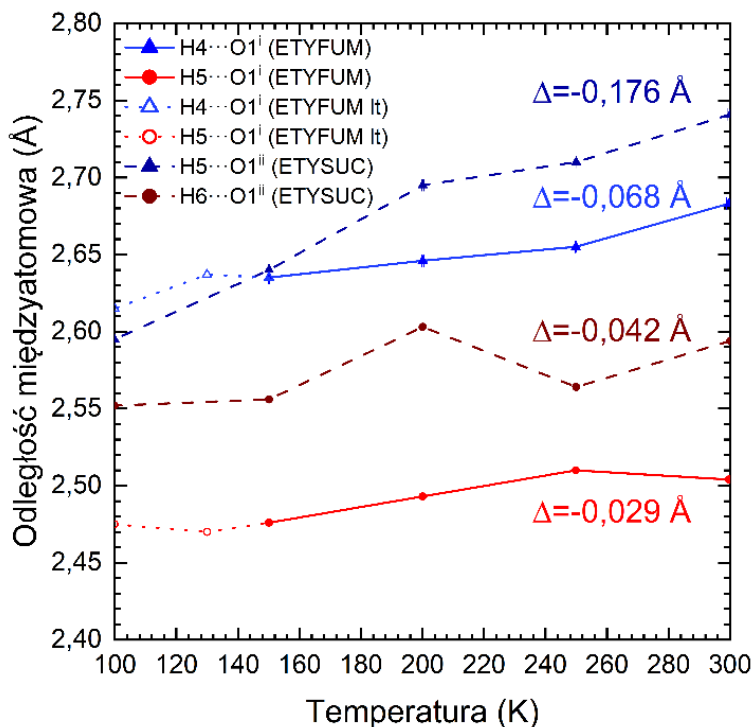
(Tabela 1). Podobnie jak w przypadku NLC, liniowy współczynnik rozszerzalności termicznej w kierunku NTE jest bardziej ujemny dla ETYFUM niż dla ETYSUC. Zakres temperatur, w którym obserwuje się NTE w ETYFUM, jest jednak węższy niż w ETYSUC (140-300 K w porównaniu do 100-300 K). W przypadku ETYFUM, podczas chłodzenia kryształu od 150 do 100 K, dodatnia rozszerzalność cieplna (z ang. Positive Thermal Expansion – PTE) obserwowana jest wzdłuż wszystkich trzech osi głównych (ze względu na odmienne zachowanie, kryształy w tym zakresie temperatur oznaczono jako ETYFUM-It). Przejście NTE w PTE można wytłumaczyć zmniejszoną deformacją motywu *stojaka na wino* poniżej 150 K, która przestaje być wystarczająca by skompensować kurczliwość termiczną kryształu.



Rysunek 6. Wzajemne ułożenie łańcuchów cząsteczek połączonych wiązaniami wodorowymi w kokryształach ETYFUM (kolor czerwony) i ETYSUC (kolor niebieski) w odniesieniu do cząsteczki ETY sąsiedniego łańcucha, w warunkach 0,1 MPa i pod wysokim ciśnieniu. Kolory cząsteczek odpowiadają skalom ciśnienia umieszczonym po prawej stronie. Strzałki wskazują kierunek ruchu łańcuchów pod wpływem kompresji.

Różnice w skali NTE obserwowane między ETYSUC i ETYFUM również można skorelować ze sposobem, w jaki łańcuchy ETY...SUC i ETY...FUM zmieniają swoje położenie względem siebie. W przypadku ETYFUM łańcuchy poruszają się ruchem nożycowym, podobnie jak w przypadku NLC. Dlatego ten ruch jest w całości odzwierciedlony w NTE. Tymczasem w ETYSUC obserwujemy ruch łańcuchów w dwóch płaszczyznach, jak w przypadku NLC, co minimalizuje efekt NTE wynikający z *zawiasowania* w motywie *stojaka na wino*. Chociaż ruch

łańcuchów w drugim kierunku nie jest tak wyraźny, jak w przypadku kryształów poddanych kompresji, jest on widoczny w nierównym skracaniu wiązań wodorowych C-H $\cdots$ O w miejscu w którym wyznaczony został zawias (Rysunek 7).



Rysunek 7. Zmiany odległości H $\cdots$ O w wiąźniach wodorowych C-H $\cdots$ O między cząsteczkami ETY i FUM/SUC w kokryształach ETYFUM (linie ciągłe/kropkowe) i ETYSUC (linie kreskowe) wywołane zmianami temperatury. Kody symetrii: (i) -x, -1/2+y, 1/2-z; (ii) 1-x, 1/2+y, 1/2-z.

4.3.5.2. Zależność między ΔpK_a koformerów a ciśnieniem wymagany do wywołania transferu protonu w kokryształach

Publikacja [H3] opisuje badania kokryształów złożonych z 4,4'-bipirydyny (BIPY) i kwasu malonowego (MA) w warunkach wysokiego ciśnienia mające na celu indukowanie przeniesienia protonu, a co za tym idzie transformacji kokryształu w sól. Wyniki eksperymentalne omówione zostały w kontekście wcześniejszych doniesień o reakcjach przeniesienia protonu w kryształach wieloskładnikowych.

4.3.5.2.1. Cel i znaczenie

Projektowanie kryształów wieloskładnikowych opiera się na doborze składników o cząsteczkach zdolnych do tworzenia komplementarnych sieci oddziaływań (Berry i Steed, 2017).

Pozwala to na zwiększenie prawdopodobieństwa włączenia wszystkich komponentów do struktury krystalicznej. Z tego powodu często wybierane są związki chemiczne będące kwasami i zasadami według teorii Brønsteda-Lowry’ego. Ich cząsteczki przejawiają skłonność do tworzenia wiązań wodorowych, co prowadzi do powstawania kokryształów, jak również mogą ulegać procesowi przeniesienia protonu, w wyniku czego otrzymywane są sole. Finalny efekt krystalizacji, czyli to czy powstanie sól czy kokryształ, można do pewnego stopnia przewidzieć w oparciu o empiryczną regułę ΔpK_a , opartą na różnicy między wartościami pK_a protonowanej zasady i kwasu (Równanie 2).

$$\Delta pK_a = pK_a [\text{protonowana zasada}] - pK_a [\text{kwas}] \quad \text{Równanie 2}$$

Dla wartości ΔpK_a wyższych niż 2-3 oczekiwanym wynikiem jest powstanie soli (Stahl i Wermuth, 2002). Gdy graniczne wartości zaobserwowane eksperymentalnie zestawiono z wynikami analizy statystycznej depozytów bazy CSD (Cruz-Cabeza, 2012), okazało się, że dla różnic w pK_a przekraczających 4, niemal 100% przypadków stanowiły kryształy soli, podczas gdy dla wartości mniejszych niż -1 przeważały struktury kokryształów (99,1%). W przypadku zakresu ΔpK_a między -1 a 4, zarówno sole jak i kokryształy były obecne (w przybliżonym stosunku 40:60), a przewidywanie rodzaju kryształu wieloskładnikowego jaki powstanie nie jest proste. Niemniej, zaobserwowano, silną dodatnią korelację między wzrostem ΔpK_a , a odsetkiem struktur soli w stosunku do kokryształów. Ponadto, późniejsze badania wykazały, że graniczne wartości ΔpK_a w dużym stopniu zależą od środowiska krystalicznego (Cruz-Cabeza *et al.*, 2022), i mogą się znacznie różnić między kryształami w zależności od ich składu i budowy (przykładowo gdy w kryształach występuje wysoki poziom solwatowania lub obecne są jony obojętne).

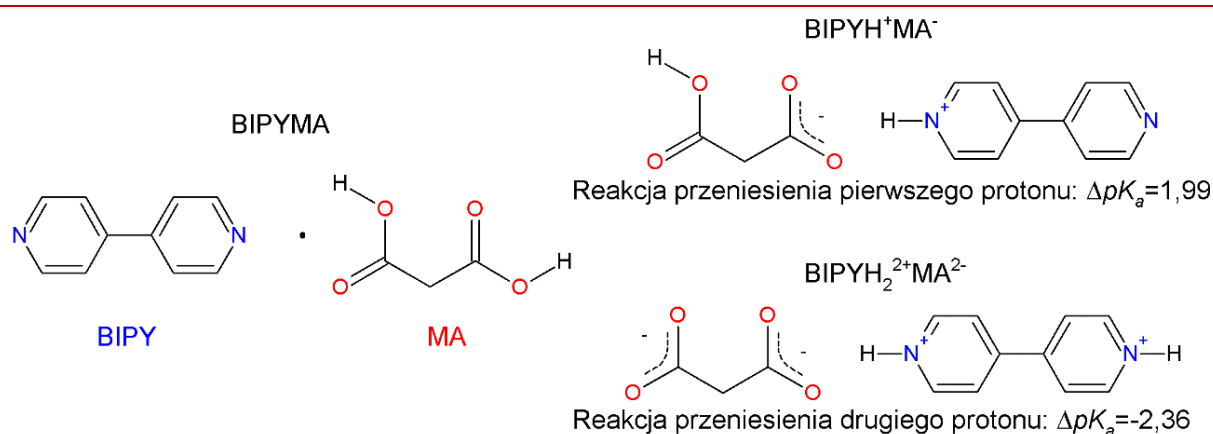
Co ciekawe, w niektórych przypadkach, gdy wartości pK_a kwasu i zasady są zbliżone, kryształ może istnieć na tzw. kontinuum sól-kokryształ, posiadając strukturę pośrednią między solą a kokryształem (Childs *et al.*, 2007). Chociaż ten fakt może nie mieć istotnego wpływu na właściwości kryształu, to jednak określenie jego charakteru jest ważne ze względów regulacyjnych i w związku z ochroną własności intelektualnej (FDA, 2018). Warto zauważyć, że możliwe jest również przekształcenie kokryształu w sól po procesie krystalizacji, poprzez zmianę temperatury lub ciśnienia (Martins *et al.*, 2009; Mitani *et al.*, 1988; Szafrński i Katrusiak, 2004; Tadokoro *et al.*, 2022). Natomiast rekrytalizacja otrzymanej w ten sposób soli, może prowadzić do agregacji

molekularnej alternatywnej do pierwotnej, a to z kolei może stanowić strategię otrzymywania form krystalicznych o wyraźnie odmiennych strukturach.

Niniejsze badanie miało na celu określenie korelacji między różnicą pK_a koformeryów a ciśnieniem wymagany do zainicjowania reakcji transferu protonu w kryształach wieloskładnikowych. Zastosowanie wysokiego ciśnienia miało na celu umożliwienie zajścia tego typu reakcji, ponieważ kompresja prowadzi, w znakomitej większości przypadków, do skrócenia odległości międzyatomowych i obniżenia bariery energetycznej (Krishtalik, 2000; Kurzydłowski, 2022). Dotychczas przeprowadzono jedynie nieliczne badania kompresji kryształów wieloskładnikowych o składzie i strukturze umożliwiającym zajście reakcji przeniesienia protonu. Niemniej, ograniczone dane literaturowe wraz z wynikami eksperymentalnymi uzyskanymi dla badanego kokryształu, umożliwiły zaproponowanie rozszerzenia reguły ΔpK_a poprzez uwzględnienie dodatkowego parametru – ciśnienia.

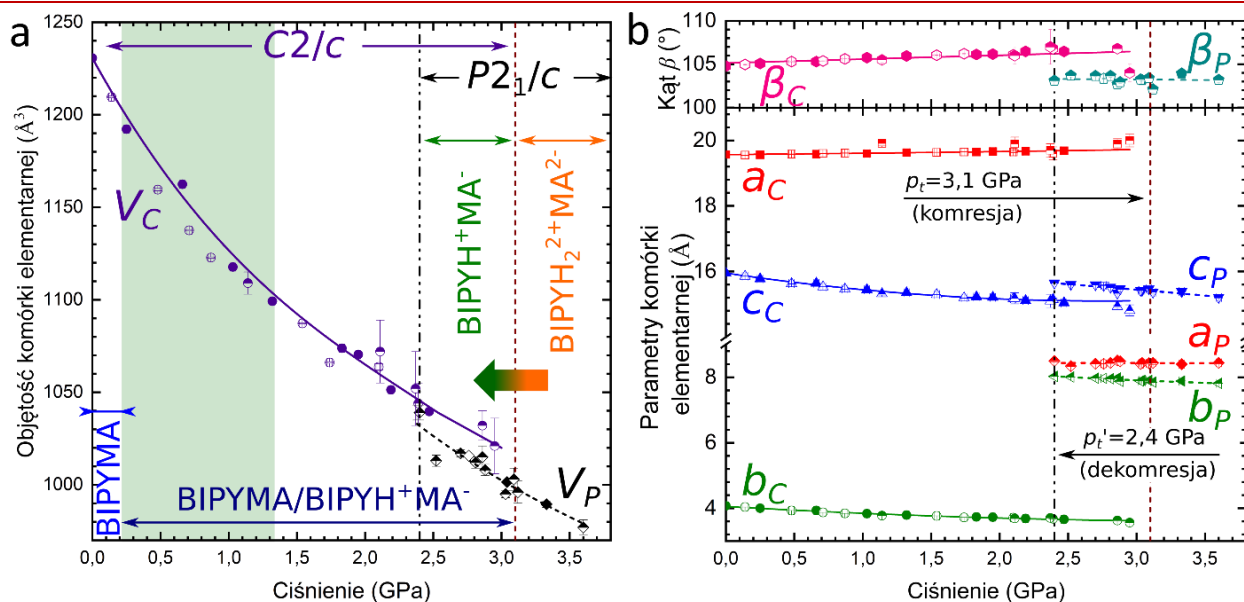
4.3.5.1.2. Wyniki i dyskusja

Badania kokryształu BIPY z MA, nazwanego BIPYMA (Schemat 2), w ciśnieniu do 3,33(2) GPa wykazały, że ulega on przemianie fazowej w około 3,10(2) GPa, związanej z obniżeniem symetrii grupy przestrzennej z $C2/c$ do $P2_1/c$, znaczną zmianą w stałych sieciowych oraz zauważalnym spadkiem objętości komórki elementarnej (Rysunek 8). Co ciekawe, symetria $P2_1/c$ pozostaje zachowana, gdy ciśnienie ulega obniżeniu do 2,40(2) GPa, po czym przy dalszej dekompresji symetria kryształu powraca do grupy przestrzennej $C2/c$.

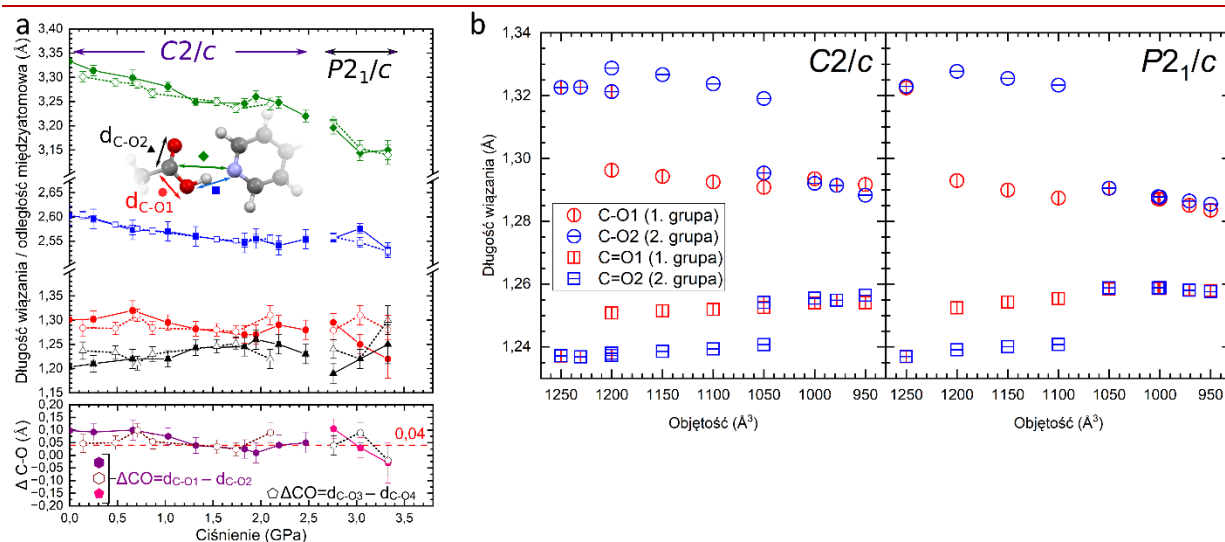


Schemat 2. Wzory strukturalne cząsteczek tworzących kokryształ BIPYMA (po lewej) oraz jonów powstałych po pierwszym i drugim przeniesieniu protonu (po prawej), z podanymi wartościami ΔpK_a dla obu reakcji.

Zmiany symetrii i wymiarów komórki elementarnej pod wpływem wysokiego ciśnienia związane są ze zmianą protonacji cząsteczek MA i BIPY. Ze względu na naturę dyfrakcji rentgenowskiej, utrudniającą precyzyjne określenie położenia atomów wodoru, zwłaszcza dla danych wysokociśnieniowych charakteryzujących się niższą kompletnością, deprotonację MA śledzono poprzez obserwację długości wiązań węgiel-tlen w grupach karboksylowych (karboksylanowych). Usunięcie kationu wodoru z grupy karboksylowej prowadzi do delokalizacji elektronów π wiązania podwójnego, co widoczne jest w zrównaniu się długości dwóch wiązań węgiel-tlen grupy karboksylanowej w modelu strukturalnym (Keeler i Wothers, 2013). W przypadku BIPYMA zaobserwowano, że wzrost ciśnienia do 2,40(2) GPa prowadzi do skrócenia pojedynczego wiązania węgiel-tlen i wydłużenia podwójnego wiązania węgiel-tlen (Rysunek 9), niemniej oba wiązania nie stają się równe pod względem długości.



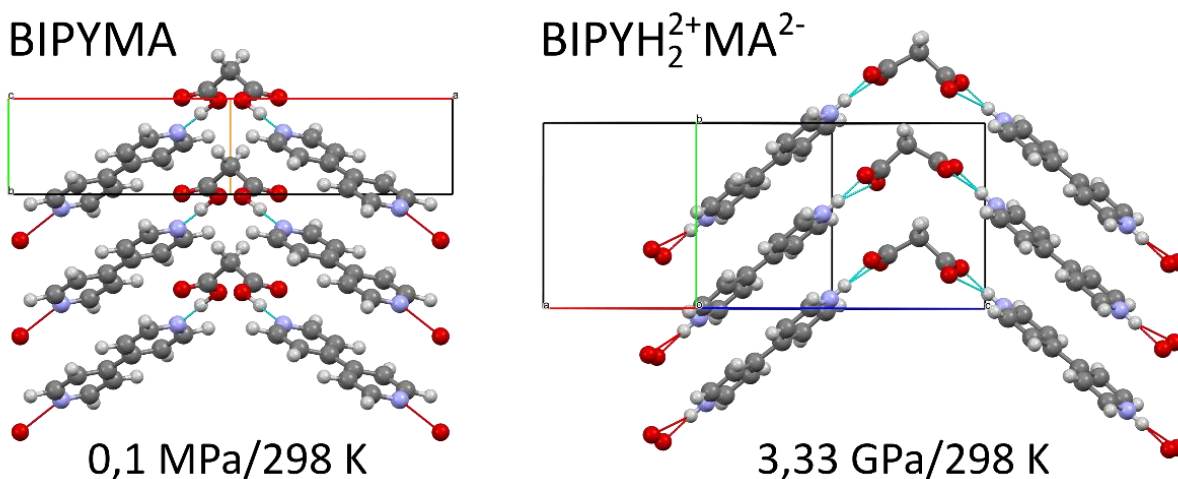
Rysunek 8. Zmiany objętości komórki elementarnej (a) i parametrów (b) kryształu BIPYMA w funkcji ciśnienia. Indeksy dolne „C” i „P” oznaczają odpowiednio fazy o symetrii $C2/c$ i $P2_1/c$. W części (a): zielony obszar zaznacza zakres ciśnień, w którym może rozpocząć się zachodzenie reakcji przeniesienia pojedynczego protonu; strzałki ciągłe (z odpowiednimi opisami) wskazują zakresy ciśnień, w których występuje określona symetria i stan protonowania BIPYMA, natomiast strzałka z gradientem od zielonego do pomarańczowego wskazuje kierunek zmiany ciśnienia związanej z transformacją ze stanu protonowania $\text{BIPYH}_2^{2+}\text{MA}^{2-}$ do $\text{BIPYH}^+\text{MA}^-$. Pionowe linie kreskowe i kreskowo-punktowe oznaczają odpowiednio ciśnienie przejścia podczas kompresji (p_t) i dekompresji (p_t').



Rysunek 9. Zależność ciśnieniowa długości wiązań węgiel-tlen w grupach karboksylowych (karboksylanowych) MA, oraz odległości międzyatomowych $C \cdots N$ i $O1 \cdots N$ dla pary MA-BIPY połączonej wiązaniem wodorowym, a także różnica między długościami pojedynczego i podwójnego wiązania węgiel-tlen (a). W przypadku fazy o symetrii $C2/c$, symbole pełne i puste oznaczają dane uzyskane odpowiednio podczas kompresji i dekompresji próbki. W przypadku fazy o symetrii $P2_1/c$, symbole pełne i puste reprezentują dane dla różnych, symetrycznie niezależnych, grup karboksylowych. Część (b) rysunku przedstawia zmiany długości wiązań węgiel-tlen w grupach karboksylowych (karboksylanowych) MA w funkcji malejącej objętości komórki elementarnej (obliczone metodami DFT dla każdej grupy przestrzennej, przy założeniu, że dwie grupy karboksylowe są symetrycznie niezależne).

Należy jednak podkreślić, że model strukturalny, otrzymany w wyniku rozwiązania i udokładnienia struktury, stanowi średnią w czasie i przestrzeni, odzwierciedlającą uśredniony wygląd wszystkich cząsteczek w kryształach podczas pomiaru dyfrakcji rentgenowskiej (Mingos i Raithby, 2021). W przypadku MA, będącego kwasem dikarboksylowym, możliwe są dwie reakcje przeniesienia protonu, każda charakteryzująca się inną wartością ΔpK_a (Schemat 2). Co więcej, w strukturze krystalicznej BIPYMA cząsteczki MA leżą w położeniu specjalnym, na osi dwukrotnej (Rysunek 10), co sprawia, że geometria modelowanej cząsteczki jest uśrednieniem jej dwóch połów, co wymusza na niej symetrię C_2 . W związku z tym, obserwowane zmiany w geometrii grupy karboksylowej (karboksylanowej) MA w modelu strukturalnym mogą być odzwierciedleniem niespójnych zmian w jej protonowaniu, zachodzących w obrębie kryształu. W kontekście obserwowanych zmian w długości wiązań węgiel-tlen, możliwe jest, że pojedyncza deprotonacja MA albo nie zachodzi w całym kryształach, albo zachodzi w sposób niejednorodny (nie

zawsze po tej samej stronie cząsteczki, w którym to wypadku naruszona by została symetria kryształu). Założenia te są uprawdopodobnione przez obliczenia DFT, które wykazały, że reakcja przeniesienia pojedynczego protonu w grupie przestrzennej $C2/c$ może zachodzić już przy stosunkowo niskich ciśnieniach, rzędu 0,2 GPa (w zakresie 0,2-1,3 GPa, odpowiadającym zakresowi objętości 1200-1100 Å³), przy czym bariera energetyczna staje się ekstremalnie niska (poniżej 1,6 kJ·mol⁻¹) dla objętości 1150 Å³ (co odpowiada ciśnieniu około 0,7 GPa). Tak niska bariera energetyczna umożliwia przebieg reakcji nawet w temperaturze pokojowej.



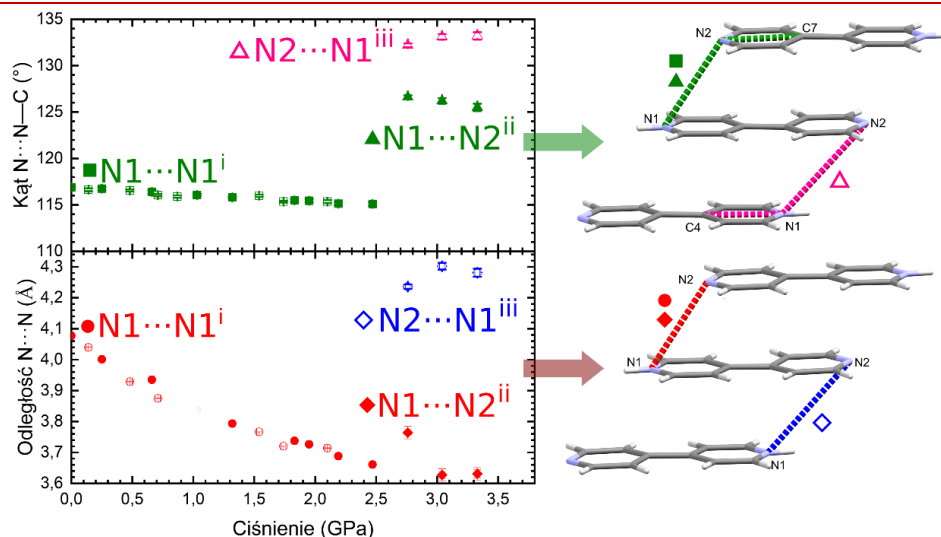
Rysunek 10. Fragmenty struktur krystalicznych BIPYMA i BIPYH₂²⁺MA²⁻, przedstawione odpowiednio dla ciśnień 0,1 MPa i 3,33(2) GPa, ukazujące warstwowe ułożone jednostki MA połączonej z cząsteczkami/kationami BIPY wiązaniami wodorowymi/oddziaływaniami jonowymi. W strukturze BIPYMA cząsteczki MA leżą w położeniu specjalnym (na dwukrotnej osi symetrii zaznaczonej pomarańczową linią), natomiast w strukturze BIPYH₂²⁺MA²⁻ jony MA²⁻ znajdują się w położeniu ogólnym.

Zwiększenie ciśnienia wywieranego na kryształ BIPYMA powyżej 3 GPa spowodowało obniżenie symetrii, w wyniku czego jednostka MA przestała zajmować pozycję specjalną. To z kolei umożliwiło niezależną analizę geometrii obu grup karboksylowych (karboksylanowych). Wstępne pomiary (przy około 3,10(2) GPa) ujawniły, że długości wiązań węgiel-tlen w jednej z grup stały się podobne, podczas gdy w drugiej pozostały zróżnicowane, co odpowiada reakcji pojedynczego przeniesienia protonu. Równocześnie, obliczenia DFT konsekwentnie i niezależnie od założonej grupy przestrzennej kryształu wskazywały, że dla objętości mniejszych niż 1000 Å³ (powyżej 3,10(2) GPa) powinna zajść reakcja podwójnego przeniesienia protonu. Na tej podstawie stwierdzono, że struktura w 3,10(2) GPa znajdowała się w rzeczywistości na granicy obszaru

ciśnien w którym występuje faza metastabilna (istniejąca w zakresie $\sim 0,7-3,1$ GPa, odpowiadającemu objętościom $1150-1000 \text{ \AA}^3$). W fazie tej energetycznie preferowana jest symetria grupy przestrzennej $P2_1/c$, jednak BIPY występuje w formie monoprotionowanej. Postawiono hipotezę, że początkowa kompresja kokryształu, prowadząca do zmniejszenia objętości komórki elementarnej poniżej $1000 \text{ \AA}^3$, wywołała podwójne przeniesienie protonu, inicjując tym samym zmianę symetrii. Następnie, w wyniku relaksacji naprężenia w komorze DAC, ciśnienie uległo obniżeniu, a kryształ przeszedł do obszaru metastabilnego, w którym jedna reakcja przeniesienia protonu uległa odwróceniu. Potwierdzeniem tej hipotezy był fakt, że po zwiększeniu ciśnienia do $3,33(2)$ GPa, długości wiązań węgiel-tlen w obu grupach karboksylowych (karboksylanowych) stały się zbliżone, a po obniżeniu ciśnienia poniżej 3 GPa, efekt ten utrzymał się tylko w przypadku jednej z grup (Rysunek 9).

Obniżenie symetrii można powiązać z symetryczną podwójną protonacją cząsteczek BIPY, a nie z asymetryczną pojedynczą deprotonacją cząsteczki MA, która naruszyłaby symetrię osi dwukrotnej (Rysunek 10). Początkowo cząsteczki BIPY są ułożone warstwowo, z atomami azotu umieszczonymi stosunkowo blisko siebie (odstęp wynoszący około $4,1 \text{ \AA}$, z przesunięciem 116° w temperaturze pokojowej i $0,1$ MPa; Rysunek 11). Podczas kompresji kąt między ułożonymi warstwowo cząsteczkami pozostaje prawie stały, ale odległość między atomami azotu maleje poniżej $3,7 \text{ \AA}$. Gdy zachodzi podwójne protonowanie BIPY, atomy azotu uzyskują formalny ładunek dodatni przez co tak bliskie ułożenie staje się niekorzystne energetycznie. To prowadzi do rozsunęcia się jonów BIPY, obniżając ogólną symetrię kryształu. W rezultacie jedna z odległości $N \cdots N$ wzrasta do prawie $4,3 \text{ \AA}$, a kąt ułożenia obu pierścieni pirydynowych wzrasta do około 125° i 134° (Rysunek 11).

Porównując wartości ciśnienia wymagane do zainicjowania pierwszego i drugiego transferu protonu w BIPYMA z innymi kryształami wieloskładnikowymi, dla których takie reakcje zaobserwowano (Tabela 2), możliwe jest zaproponowanie odwrotnej zależności między ΔpK_a a ciśnieniem transferu protonu (Rysunek 12), tzn. im niższa wartość ΔpK_a , tym wyższe ciśnienie jest wymagane do zainicjowania reakcji.

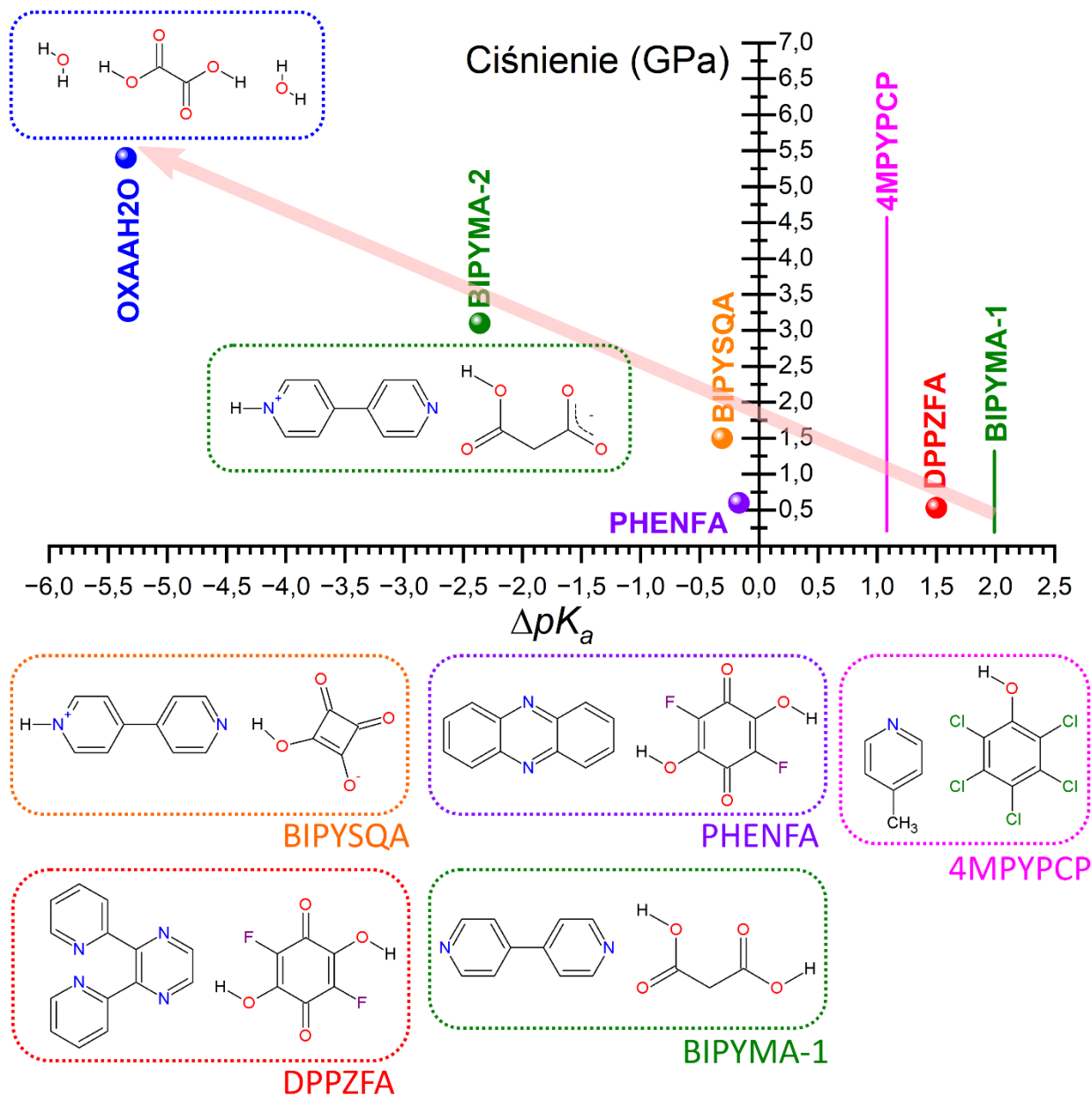


Rysunek 11. Zależność kątów $N\cdots N\cdots C$ (góra) i odległości $N\cdots N$ (dół) między ułożonymi warstwowo cząsteczkami/jonami BIPY w funkcji wzrastającego ciśnienia (dane dla fazy $C2/c$: symbole kółka/kwadratu, pełne dla kompresji i puste dla dekompresji; dane dla fazy $P2_1/c$: symbole rombu/trójkąta, pełne i puste reprezentują różne, symetrycznie niezależne kontakty $N\cdots N$). Rysunki po prawej stronie przedstawiają odległości i kąty zaprezentowane na wykresach, zaznaczone odpowiednimi kolorami (dla jasności pokazane wyłącznie dla układu cząsteczek w fazie $P2_1/c$). Kody symetrii: (i) $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}-y, 1-z$; (ii) $1-x, -y, 1-z$; (iii) $1-x, 1-y, 1-z$.

Tabela 2. Lista kryształów wieloskładnikowych, dla których w literaturze opisano reakcję transferu protonu indukowaną ciśnieniem.

Akronim	Kwas	Zasada	ΔpK_a	Ciśnienie transferu protonu	
				p (GPa)	Ref.
DPPZFA	kwas fluoranilowy	2,3-bis(2-pirydylo)pirazyna	1.5	0.53	(Horiuchi <i>et al.</i> , 2013)
PHENFA	kwas fluoranilowy	fenazyna	-0.17	0.6	(Kumai <i>et al.</i> , 2012)
OXAAH ₂ O	kwas szczawiowy	woda	-5.35	5.4	(Casati <i>et al.</i> , 2009)
4MPYPCP	pentachlorofenol	4-metylopirydyna	1.08	0.21-4.57 ^a	(Funnell <i>et al.</i> , 2021)
BIPYSQA	anion kwasu kwadratowego	monoprotonowany kation 4,4'-bipirydyny	-0.31	1.5	(Ma <i>et al.</i> , 2017)

^a Dokładne ciśnienie dla reakcji transferu protonu nie zostało podane przez autorów; dlatego wymieniono cały zakres ciśnień, w którym badano próbkę.



Rysunek 12. Ciśnienie transferu protonu w funkcji ΔpK_a dla przypadków transferu protonu w kryształach wieloskładnikowych opisanych w literaturze oraz dla BIPYMA (kierunek zmiany zaznaczony różową strzałką). Na i pod wykresem zamieszczono schematyczne przedstawienia składu każdego kryształu przed transferem protonu. Linie ciągłe dla 4MPYPCP i BIPYMA-1 oznaczają zakres ciśnień, ponieważ dokładna wartość ciśnienia transferu nie została określona.

Ponadto, otrzymane wyniki porównano z innymi wieloskładnikowymi kryształami zawierającymi pary cząsteczek kwas-zasada Brønsteda-Lowry'ego, które były badane pod wysokim ciśnieniem a transfer protonu nie została zaobserwowany lub opisany (Tabela 3). Co istotne, większość kryształów, w których cząsteczki były ułożone w sposób umożliwiający zajście reakcji i które poddane zostały kompresji do ciśnień, które – zgodnie z naszymi przypuszczeniami – powinny być wystarczająco wysokie, aby zainicjować przeskok protonu, zawierała jony obojnacze (Tabela 3). Jest to zgodne z wynikami wcześniejszych badań statystycznych, w których wykazano, że dla takich kryształów granica ΔpK_a preferencji tworzenia soli jest znacznie wyższa niż dla ogólnej populacji (Cruz-Cabeza *et al.*, 2022). Wydaje się, że to również może się przełożyć na zachowanie kryształów zawierających jony obojnacze podczas kompresji, sprawiając, że aby reakcja transferu protonu została zainicjowana konieczne jest wyższe ciśnienie niż by to mogło wynikać z wyznaczonej przez nas zależności. Postawiono zatem hipotezę, że podobnie jak w przypadku reguły ΔpK_a , otoczenie krystaliczne może odgrywać istotną rolę w równowadze między formami kokryształu i soli w warunkach wysokiego ciśnienia.

Pozostałe przypadki, w których transfer protonu był spodziewany jednak nie został zaobserwowany, dotyczą trzech kokryształów pirazyny. Ponieważ w ich skład wchodzi również kwasy dikarboksylowe możliwe jest zajście dwóch reakcje przeniesienia protonu, podobnie jak w BIPYMA. Niemniej, ΔpK_a dla drugiego transferu jest bardzo niskie, co oznacza, że do jego zainicjowania wymagane byłoby bardzo wysokie ciśnienie. W związku z tym zakres ciśnień uzyskany w opublikowanych badaniach byłby wystarczający jedynie do zainicjowania pojedynczego przeniesienia protonu, a zatem mógłby on nie być łatwo obserwowalny jedynie na podstawie danych dyfrakcyjnych, podobnie jak omówiono to w przypadku BIPYMA. Wskazuje to, że dalsze badania strukturalnie pokrewnych kryształów wieloskładnikowych, z wykorzystaniem różnorodnych technik eksperymentalnych, są kluczowe dla uściślenia zależności między ciśnieniem transferu protonu a ΔpK_a oraz wyjaśnienia przyczyn występowania przypadków odstających od obserwowanego trendu.

Tabela 3. Lista kryształów wieloskładnikowych, których struktury krystaliczne zdeponowano w bazie CSD, w których może zachodzić reakcja transferu protonu. Czerwonym kolorem czcionki zaznaczono przykłady, w których kryształy badano pod ciśnieniem wystarczająco wysokim, aby transfer mógł zajść, ale nie został on zaobserwowany/opisany. Komórki zaznaczone na niebiesko wskazują kryształy, w których obecne są jony obojnacze.

Rodzina Refcodów	Nazwa	Kwas	Zasada	ΔpK_a	p- zakres (GPa)	Ref.
AWIHOE	kokryształ glicyny i kwasu glutarowego	kwas glutarowy	glicyna	-1.94	0.10-0.70	(Losev <i>et al.</i> , 2016)
COKCEL	solwat etanolu paracetamolu z półcząsteczką piperazyny	paracetamol	piperazyna	-0.05	0.57	(Oswald i Pulham, 2008)
CYSTAC	monohydrat kwasu L-cysteinowego	kwas L-cysteinowy (grupa karboksylowa)	woda	-3.11	0.20-6.80	(Johnstone <i>et al.</i> , 2009)
IFIZIG	monohydrat 4-(2-amonio-2-karboksyetylo)benzenosulfonianu	4-(2-amonio-2-karboksyetylo)benzenosulfonian	woda	-5.0	0.20-6.90	(Johnstone <i>et al.</i> , 2009)
IMEGIR	monohydrat wodoroszczawianu DL-alaninowego	kation DL- alaninowy	water	-2.07	0.30-5.40	(Zakharov i Boldyreva, 2013)
IQOMIM	kokryształ glicyny i kwasu DL-winowego	kwas DL-winowy	glicyna	-0.82	0.10-5.91	(Losev <i>et al.</i> , 2016)
NEPXIR	kokryształ glicyny i kwasu fталowego	kwas fталowy	glicyna	-0.49	0.19-0.50	(Losev <i>et al.</i> , 2016)
GUDSUV	kokryształ pirazyny i kwasu szczawiowego	kwas szczawiowy	pirazyna	-0.62/ -9.39 ^a	0.0001-3.48	(Ward <i>et al.</i> , 2023)
VAXWAU	kokryształ pirazyny i kwasu bursztynowego	kwas bursztynowy	pirazyna	-3.54/ -11.43 ^a	0.1-5.35	(Ward <i>et al.</i> , 2023)
GUDTOQ	kokryształ pirazyny i kwasu glutarowego	kwas glutarowy	pirazyna	-3.69/ -11.19 ^a	0.05-5.5	(Ward <i>et al.</i> , 2023)
GUDVAE	kokryształ pirazyny i kwasu adypinowego	kwas adypinowy	pirazyna	-3.81/ -11.21 ^a	0.05-3.0	(Ward <i>et al.</i> , 2023)
GUDTEG*	kokryształ pirazyny i kwasu malonowego w stosunku 1:2/1:1	kwas malonowy	pirazyna	-2.18/ -11.41 ^a	0.0001-1.48	(Ward <i>et al.</i> , 2023)

^a Podano dwie wartości ΔpK_a , ponieważ możliwe są dwie reakcje transferu protonu

^b Inne nazwy powiązanych rodzin Refcodów: LOBHET, LOBHIX, COBHOD, LOBHUI, LOBJAR, LOBJEV

4.3.5.3. Badanie preferencji tworzenia i stabilności hydratów

Celem publikacji [H4] i [H5] było zrozumienie tendencji związków organicznych charakteryzujących się brakiem silnych donorów wiązań wodorowych do tworzenia hydratów oraz wpływu obecności wody na stabilność kryształów pod ciśnieniem. Oba te zagadnienia omówiono w kontekście analizy krajobrazu wiązań wodorowych przy użyciu Pełnych Map Oddziaływań (z ang. Full Interaction Maps – FIMs; Wood *et al.*, 2013).

4.3.5.3.1. Cel i znaczenie

Hydraty to najczęściej występujące solwaty (Aaltonen *et al.*, 2009), posiadające duże znaczenie technologiczne, ponieważ włączenie wody do sieci krystalicznej może skutkować powstaniem form stałych o właściwościach fizykochemicznych różniących się od kryształów bezwodnych. Obecność cząsteczek wody wpływa na energię wewnętrzną, entalpię i entropię kryształu, modyfikując oddziaływania międzycząsteczkowe oraz stopień nieuporządkowania, w konsekwencji prowadząc do zmian parametrów termodynamicznych, stabilności, rozpuszczalności, biodostępności i właściwości mechanicznych (Khankari i Grant, 1995). Włączenie wody do sieci krystalicznej może nawet doprowadzić to zachodzenia zjawisk, nieobserwowanych w przypadku kryształów bezwodnych tego samego związku, takich jak fotoluminescencja (Zhou *et al.*, 2021).

Hydraty znalazły zastosowanie w sektorze energetycznym do przechowywania i transportu gazu ziemnego oraz wodoru (Koh *et al.*, 2011; Sloan, 2003). Z kolei ich tworzenie jest ważnym aspektem w produkcji materiałów, ponieważ może wpływać na skład, a co za tym idzie na właściwości produktu końcowego. Ma to szczególne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym, ponieważ woda to bezpieczny i niedrogi rozpuszczalnik (Sheldon, 2017), który jest często stosowana na różnych etapach produkcji (Gadipelly *et al.*, 2014; Hansuld i Briens, 2014) i jest również wszechobecna w przyrodzie (Sharp, 2001). W związku z tym może być włączona do sieci krystalicznej w trakcie procesu wytwarzania leku (Braun, 2019; Gift *et al.*, 2009) lub po jego zakończeniu, na przykład podczas transportu i przechowywania, jako że w niektórych przypadkach woda może zostać pochłonięta z wilgoci znajdującej się w powietrzu (Sarcevica *et al.*, 2013). W rezultacie, w końcowym produkcie leczniczym może pojawić się inna forma krystaliczna niż pierwotnie wybrana, co wpływa na jego działanie. Z tej perspektywy kluczowe jest zrozumienie tendencji związku do tworzenia hydratów oraz warunków sprzyjających transformacji bezwodnej formy w hydrat. Z drugiej strony, hydraty mogą być celowo stosowane w produktach leczniczych gdy wykazują korzystniejsze

właściwości fizykochemiczne (Flick *et al.*, 2016). Wówczas przydatne okazuje się zrozumienie, warunków umożliwiających selektywne krystalizowanie form uwodnionych.

W literaturze można znaleźć szereg badań poświęconych przewidywaniu tworzenia hydratów (Braun i Griesser, 2016; Takiuddin *et al.*, 2016; Tilbury *et al.*, 2018), skupiających się na różnych aspektach struktury cząsteczkowej i zdolności cząsteczek do tworzenia wiązań wodorowych, oraz wykorzystujących modele statystyczne lub podejścia oparte na danych. Przykładowo, na podstawie analizy statystycznej 2566 depozytów hydratów w bazie CSD, zaproponowano powiązanie tendencji do tworzenia form uwodnionych z brakiem równowagi między liczbą donorów i akceptorów wiązań wodorowych głównego związku tworzącego kryształ (Desiraju, 1991). Tymczasem analiza 34 770 depozytów z bazy CSD (w tym 3258 hydratów) została wykorzystana do wyznaczenia pozytywnej korelacji prawdopodobieństwa krystalizacji danego związku jako hydratu z *sumą oszacowań donorów i akceptorów* (z ang. *sum of donor and acceptor estimates*) oraz z wartością bezwzględną różnicy średnich sum kontaktów tworzonych przez atomy donorów i akceptorów wiązań wodorowych (Infantes *et al.*, 2006). Niemniej jednak, wyniki badań statystycznych są w znacznym stopniu uzależnione od reprezentatywności zbioru danych, na którym oparto analizę, przy czym w niniejszym przypadku istnieje prawdopodobieństwo, iż hydraty mogą być niedostatecznie reprezentowane w bazie CSD (Bajpai *et al.*, 2016). Co więcej, liczba przypadków, w których dysponujemy informacjami na temat struktury krystalicznej zarówno hydratu, jak i formy bezwodnej, jest znikoma w porównaniu z wielkością bazy CSD (Werner i Swift, 2020). Brak równowagi może wynikać z faktu, że hydraty mogą powstawać niezamierzenie, a ich struktury są raportowane jako informacja dodatkowa, a nie jako główny przedmiot badań. Z tego powodu, systematyczne badania mogą okazać się nieocenione, ponieważ są one ukierunkowane na celowe tworzenie hydratów i często raportują lub odwołują się do struktur form bezwodnych, co pozwala na ich porównanie.

W odniesieniu do stabilności hydratów, w przeważającej liczbie przypadków w warunkach standardowych charakteryzują się one wyższą stabilnością termodynamiczną w porównaniu z formami bezwodnymi (Jurczak *et al.*, 2020). Powoduje to ich gorszą rozpuszczalność w wodzie, obniżając biodostępność i ograniczając ich zastosowanie w produktach leczniczych (Censi i Di Martino, 2015). Natomiast, gdy rozważa się inne warunki, wykazano, że wysoka temperatura sprzyja dehydratacji, która może prowadzić do amorfizacji (Li *et al.*, 2000), odwracalnego załamania się struktury bez utraty krystaliczności (Gonzaga *et al.*, 2016), lub struktura krystaliczna może pozostać praktycznie nienaruszona, jeśli woda nie

odgrywała istotnej roli w jej podtrzymywaniu (Kiang *et al.*, 2014; Pettersen *et al.*, 2020; Tieger *et al.*, 2016). Dehydratację można również osiągnąć poprzez wystawienie hydratu na działanie warunków wysokiego ciśnienia (Qin *et al.*, 2019), przy czym odwrotny proces (hydratacja) może być również indukowany w ten sposób (Seoung *et al.*, 2010). Niemniej jednak, w takich przypadkach cząsteczki wody znajdują się w otwartych porach/kanałach, co ułatwia im zarówno wnikanie do struktury jak i jej opuszczanie, gdy wywarte zostanie wystarczające ciśnienie. Oprócz modyfikacji stopnia hydratacji na drodze kompresji próbki, wykazano, że rekrytalizacja pod wysokim ciśnieniem może również prowadzić do tworzenia hydratów (Fabbiani *et al.*, 2014; Tomkowiak *et al.*, 2013; Zieliński i Katrusiak, 2015). Z kolei, rekrytalizacja hydratów może prowadzić do powstania form bezwodnych, jeśli są one bardziej stabilne w danych warunkach ciśnienia (Tomkowiak *et al.*, 2013). Ponadto, wykazano, że włączenie dodatkowych indywiduów chemicznych do sieci krystalicznej, podczas tworzenia kryształów wieloskładnikowych, może mieć różny wpływ na ich stabilność ciśnieniową, zależny od tego, jakiej modyfikacji uległa struktura. W przypadku kokryształu glicyny i kwasu glutarowego (Zakharov *et al.*, 2013), jak również DL-alaniny i monohydratu wodoroszczawianu DL-alaninowego (Zakharov i Boldyreva, 2013), ich stabilność ciśnieniowa uległa zmniejszeniu w stosunku do kryształów jednoskładnikowych, na skutek zaburzenia homosyntonów. Z kolei w wodoroszczawianie DL-cysteinowym zaobserwowano znaczący wzrost stabilności w porównaniu z kryształami bezwodnymi (Minkov *et al.*, 2012, 2010; Minkov i Boldyreva, 2013; Moggach *et al.*, 2006). Poprawę uzyskano poprzez redukcję ruchliwości łańcucha bocznego cysteiny (Minkov *et al.*, 2012), którego rotacja związana jest z przejściem fazowym obserwowanym w jej czystych kryształach.

Przedmiotem badań hydratów przedstawionych w niniejszej dysertacji były dwa aspekty:

- Poznanie skłonności wybranych, związków organicznych o zbliżonej budowie cząsteczkowej do hydratacji i skorelowanie jej ze strukturami krystalicznymi form uwodnionych i bezwodnych.
- Zbadanie zależności stabilności hydratu i formy bezwodnej w warunkach wysokiego ciśnienia na przykładzie wybranej substancji czynnej (SMX) oraz określenie czy woda pełni w tym przypadku rolę stabilizującą, czy destabilizującą.

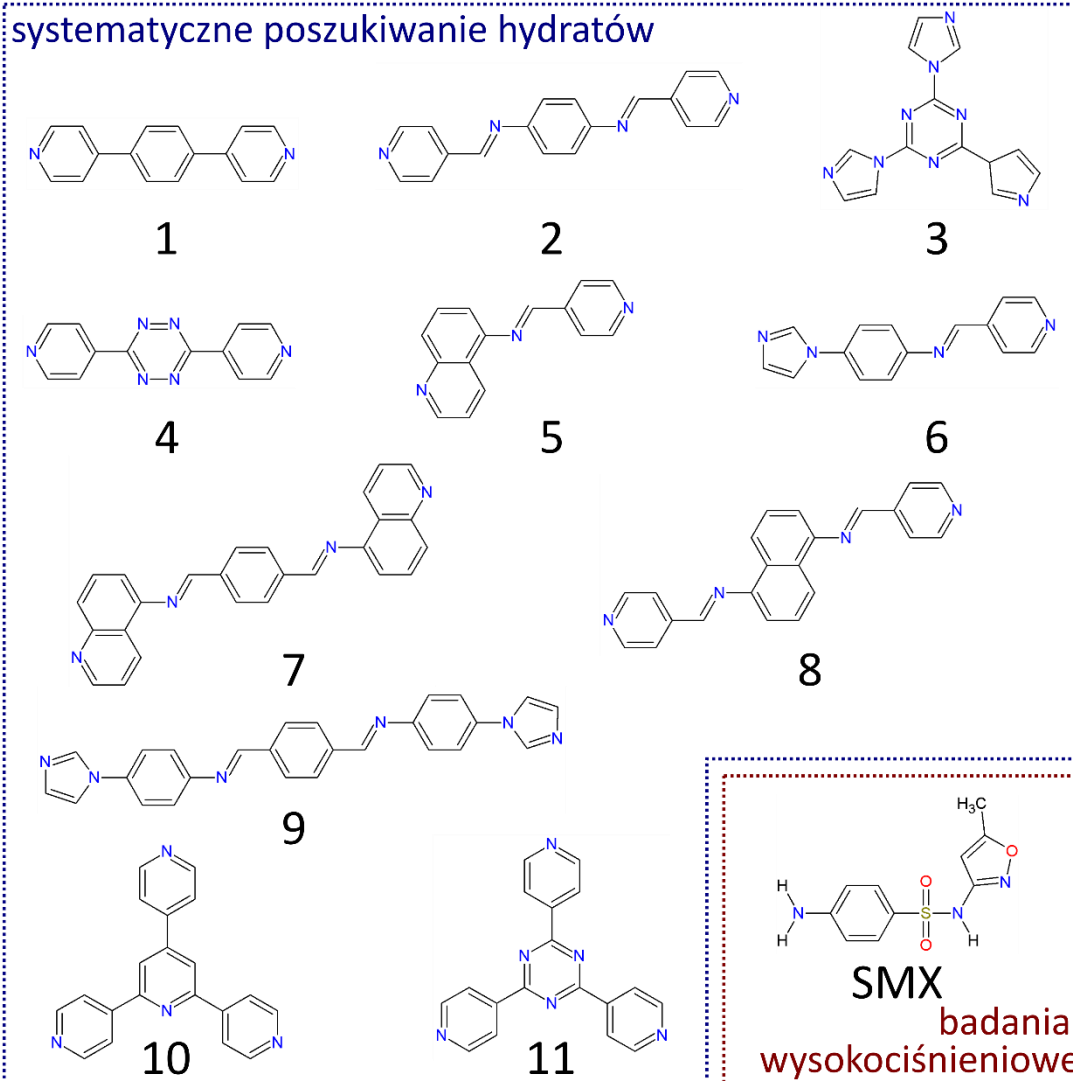
W obu obszarach wykorzystano FIM-y (Wood *et al.*, 2013) w celu oceny stopnia, w jakim oczekiwany układ wiązań wodorowych został zrealizowany.

4.3.5.3.2. Wyniki i dyskusja

Seria związków zawierających azot, nieposiadających silnych donorów wiązań wodorowych (Schemat 3, Tabela 4), została poddana systematycznym przesiewowym badaniom mającym na celu ustalenie czy tworzą one hydraty. Eksperymenty obejmowały krystalizację z mieszanin rozpuszczalników, tworzenie wodnych zawiesin (w temperaturze pokojowej), ekspozycję suchych próbek na działanie wilgoci, ucieranie w obecności małej ilości wody (z ang. Solvent Drop Grinding – SDG) oraz dynamiczną sorpcję pary wodnej (z ang. Dynamic Vapor Sorption – DVS). Tylko w przypadku związków **1**, **3**, **5-7** hydraty otrzymano przy zastosowaniu wszystkich metod. W przypadku związku **2** eksperymenty DVS nie doprowadziły do powstania hydratu, podczas gdy inne metody były skuteczne. W przypadku związków **4** oraz **8-11** nie zaobserwowano tworzenia form uwodnionych, niezależnie od zastosowanej metody.

Tabela 4. Wykaz związków poddanych systematycznemu przesiewowemu poszukiwaniu hydratów i numery im przypisane.

N ^o	Nazwa
1	1,4-bis(4-pirydylo)benzen
2	bis(pirydyn-4-ylometyleno)benzeno-1,4-diamina
3	2,4,6-tris(imidazol-1-ilo)-1,3,5-s-triazyna
4	3,6-di(pirydyn-4-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna
5	<i>N</i> -(pirydyn-4-ylometyleno)chinolino-5-amina
6	<i>N,N'</i> -4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-ylo)- <i>N</i> -(pirydyn-4-ylometyleno)anilina
7	<i>N,N'</i> -(1,4-fenylenebis(metan-1-yl-1-ylideno))dichinolino-5-amina
8	<i>N,N'</i> -bis(4-pirydylo)naftaleno-1,5-diamina
9	<i>N,N'</i> -(1,4-fenylenebis(metan-1-yl-1-ylideno))bis(4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-ylo)anilina)
10	2,4,6-tris(4-pirydylo)pirydyna
11	2,4,6-tris(4-pirydylo)-1,3,5-triazyna



Schemat 3. Wzory strukturalne związków poddanych systematycznemu przesiewowemu poszukiwaniu hydratów (niebieska ramka) i badaniom wysokociśnieniowej stabilności hydratów względem form bezwodnych (czerwona ramka).

Związki **1-3** były już wcześniej badane pod kątem ich tendencji do tworzenia hydratów, a sumarycznie uprzedniej analizie poddano łącznie 11 związków, z których 8 utworzyło formy uwodnione (Bajpai *et al.*, 2016). W związku z tym, dobór związków poddanych przesiewowemu poszukiwaniu hydratów, który opisano w niniejszej dysertacji, oparto na podobieństwie strukturalnym do związków **1-3** (**4** do **1**, **5-9** do **2** oraz **10-11** do **3**), co miało na celu dalsze rozszerzenie wcześniejszych badań. Interesujące jest, że w tym przypadku tylko 3 z 8 związków (wyłączając uprzednio badane związki **1-3**) utworzyły hydraty (37,5%), co stanowi znacząco niższy odsetek w porównaniu do niemal 70% skuteczności opisanej w pracy Bajpai *et al.*

Aby zrozumieć, dlaczego pomimo celowej ekspozycji na wodę, w niektórych przypadkach obserwowane były jedynie formy bezwodne, przeanalizowano potencjał elektrostatyczny cząsteczek gospodarza oraz struktury krystaliczne (w tym upakowanie molekularne i charakter oddziaływań międzycząsteczkowych) wszystkich znanych form bezwodnych i hydratów związków **1-11**. Pokazano, że wszystkie te czynniki mają pewien wpływ na tendencję związku do hydratacji; niemniej jednak najciekawsze obserwacje poczyniono, analizując FIM-y w kontekście utworzonych kontaktów międzycząsteczkowych.

Wyznaczanie i wizualizacja FIM to jedna z funkcji programu Mercury (Wood *et al.*, 2013) stworzonego przez Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), stosowana jako narzędzie do oceny stabilności odmian polimorficznych. Wykorzystuje ona dane statystyczne (pochodzące ze wszystkich depozytów CSD) dotyczące geometrii wiązań wodorowych dla określonych grup funkcyjnych, aby wskazać preferowane położenia donorów i akceptorów wiązań wodorowych względem analizowanej cząsteczki i tym samym umożliwić identyfikację najczęściej występujących układów wiązań wodorowych. Jedną z zalet FIM jest ich szybkość – generowanie map zajmuje znacznie mniej czasu niż w przypadku innych metod obliczeniowych. Narzędzie to okazało się niezwykle pomocne w analizie preferencji danego związku do krystalizacji w formie bezwodnej lub uwodnionej.

Chociaż w ramach publikacji [H5] zaraportowano tylko trzy nowe struktury krystaliczne, w analizie uwzględniono również wcześniej opublikowane struktury hydratów i form bezwodnych. W przypadku modeli strukturalnych $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $5 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ oraz form bezwodnych związków **6**, **8** i **9**, zostały one rozwiązane i udokładnione przeze mnie w ramach wcześniejszych badań nad syntezą związków **2**, **5-9** (publikacja [A13]; Sanii *et al.*, 2018).

Badane związki podzielono na trzy grupy (Tabela 5):

(i) związki, dla których struktury krystaliczne zarówno hydratu, jak i formy bezwodnej są znane;

(ii) związki, dla których tylko struktura krystaliczna formy bezwodnej jest znana, a próby uzyskania hydratów w systematycznych badaniach przesiewowych zakończyły się niepowodzeniem;

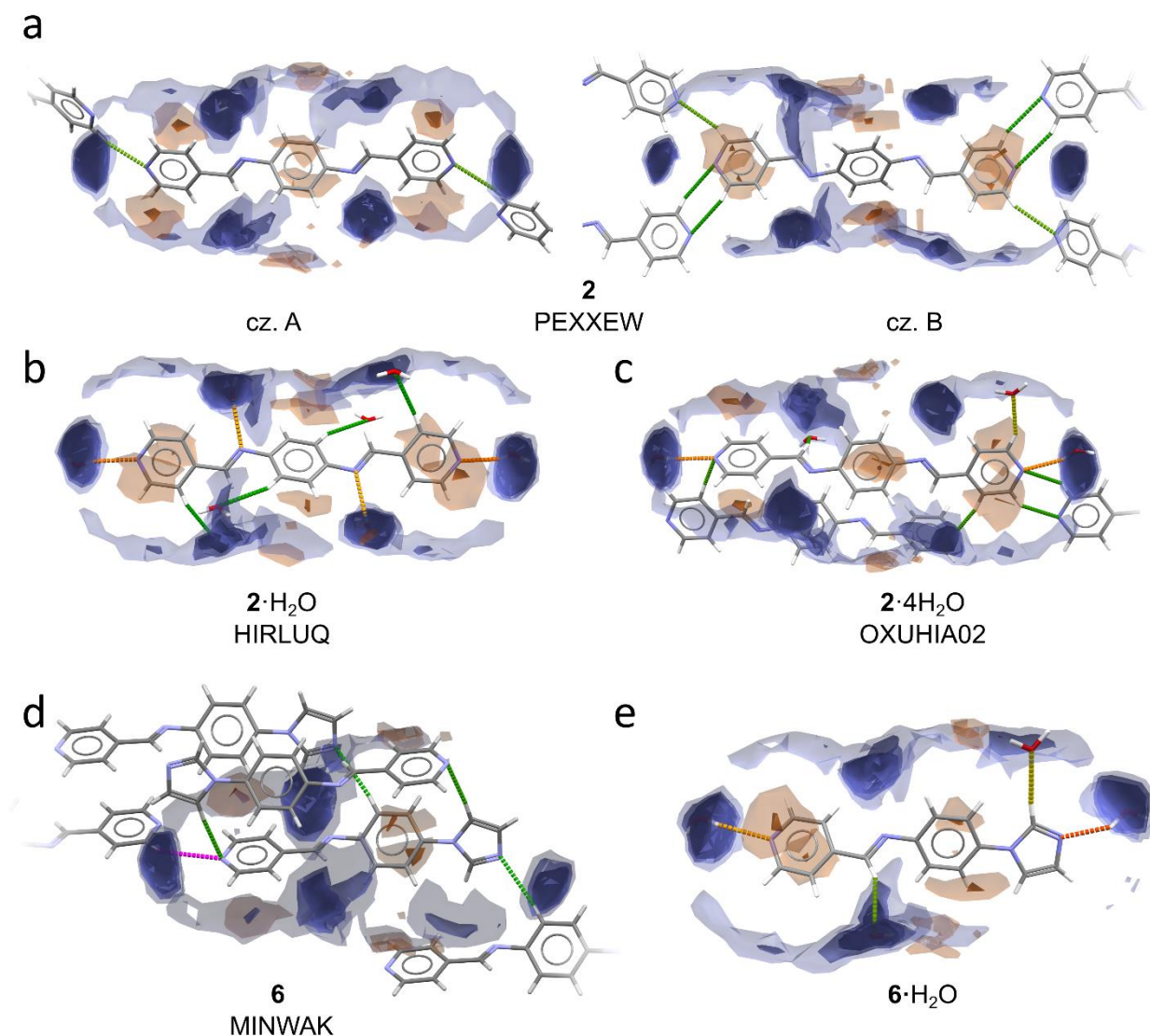
(iii) związki, dla których znana jest tylko struktura krystaliczna hydratu (ze względu na silną tendencję do hydratacji nie udało się uzyskać kryształów bezwodnych nadających się do analizy rentgenowskiej).

Tabela 5. Badane związki przypisane do grup (i)-(iii) z podanymi Refcodami z bazy CSD dla form bezwodnych i hydratów. Formy wymienione na czerwono to te, które zostały opisane po raz pierwszy w pracy [H5]. W nawiasach podano informację na temat liczby cząsteczek wody przypadających na cząsteczkę związku organicznego w poszczególnych hydratách.

(i)	(ii)	(iii)
2 Forma bezwodna: PEXXEW Hydrat: HIRLUQ01 (H ₂ O) OXUHIA02 (4H ₂ O)	4 Forma bezwodna: RUYKIF	1 Hydrat: OXUHUM02 (2H ₂ O)
	8 Forma bezwodna: XAPTEO01 MINVUD	3 Hydrat: OXUJAU02 (2,75H ₂ O)
6 Forma bezwodna: MINWAK Hydrat: UBEKAR (H ₂ O)	9 Forma bezwodna: MINWEO	5 Hydrat: MINXIT (xH ₂ O)
	10 Forma bezwodna: UBEJUK	
	11 Forma bezwodna: OLEPOK OLEPOK01	7 Hydrat: UBELAS (4H ₂ O)

Referencje: PEXXEW (Hou *et al.*, 2007); HIRLUQ01, MINWAK, MINVUD, MINWEO, MINXIT (Sanii *et al.*, 2018); OXUHIA02, OXUHUM02, OXUJAU02 (Bajpai *et al.*, 2016); UBEKAR, UBEJUK, UBELAS (Sanii *et al.*, 2021); RUYKIF (Oxtoby *et al.*, 2003); XAPTEO01 (Min *et al.*, 2006); OLEPOK (Janczak *et al.*, 2003); OLEPOK01 (Yuan *et al.*, 2019)

Kompletne dane do analizy i porównań FIM uzyskano tylko dla związków z grupy (i), dla których znane są struktury krystaliczne zarówno form bezwodnych, jak i hydratów (Rysunek 13). W przypadku związków **2** i **6**, utworzone sieci wiązań wodorowych w formach bezwodnych nie wykazują znacznej zgodności z FIM. W strukturze krystalicznej związku **2**, upakowanie cząsteczek umożliwiające powstanie oddziaływań międzycząsteczkowych które choć częściowo odzwierciedla oczekiwany układ, wymagało obecności dwóch symetrycznie niezależnych konformerów. Ponadto, każda z tych cząsteczek uwikłana jest w różną liczbę (odpowiednio dwa i sześć) stosunkowo długich wiązań wodorowych, co daje średnio cztery kontakty na cząsteczkę. Pomimo, że w przypadku formy bezwodnej **6** nie zaobserwowano wzrostu Z' , a upakowanie molekularne umożliwia każdej z cząsteczek utworzenie czterech kontaktów, to dla większość z nich donory i akceptory wiązań wodorowych położone są poza lub na granicy obszarów FIM, odpowiadających najbardziej preferowanej geometrii oddziaływań. Jednocześnie, w hydratách związków **2** (2·H₂O, 2·4H₂O) i **6** (6·H₂O) obecność wody pozwala na utworzenie większej liczby wiązań wodorowych przypadających na cząsteczkę związku organicznego (2·H₂O, 2·4H₂O) lub występujące kontakty są krótsze i charakteryzują się geometrią bardziej zbliżoną do tej przewidywanej na podstawie FIM (2·H₂O, 2·4H₂O, 6·H₂O) w porównaniu ze strukturami form bezwodnych.

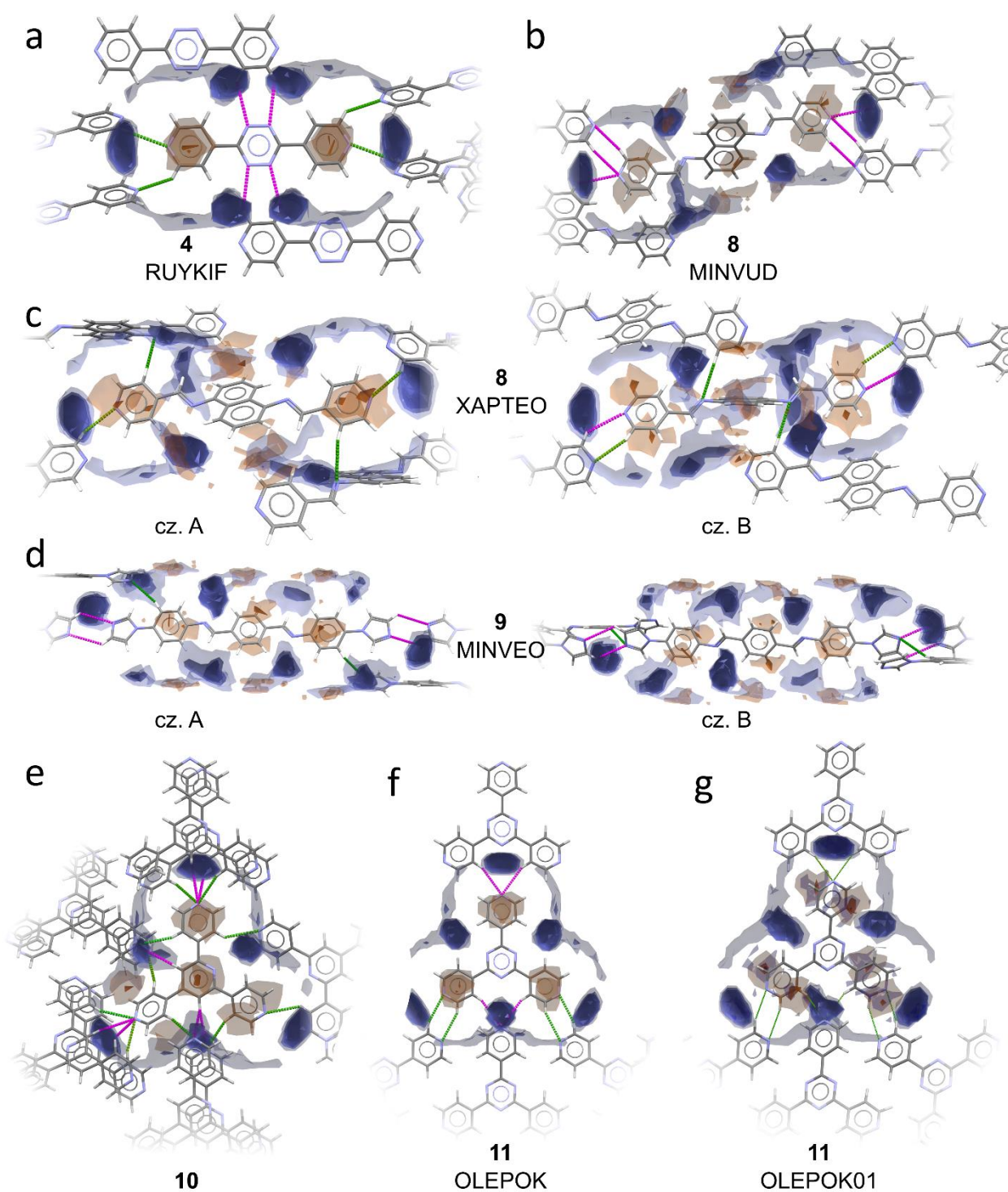


Rysunek 13. FIM-y obliczone dla wszystkich konformerów obecnych w strukturach krystalicznych związku **2**: (a) forma bezwodna, (b) monohydrat, (c) tetrahydrat, oraz związku **6**: (d) forma bezwodna, (e) monohydrat. Refcody dla struktur uprzednio opublikowanych są zamieszczone poniżej odpowiednich map. Objasnienie kolorów: niebieskie i pomarańczowe kontury – obszary najczęściej zajmowane odpowiednio przez cząsteczkę wody i fragmenty C–H pierścieni aromatycznych zaangażowane w wiązania wodorowe; intensywność koloru jest pozytywnie skorelowane z prawdopodobieństwem utworzenia oddziaływania w danym miejscu; dla wiązań wodorowych: skala kolorów (od zielonego, przez pomarańczowy, do czerwonego) oznacza ich względną długość (od najdłuższego do najkrótszego). Bardzo długie kontakty (dłuższe niż suma promieni van der Waalsa) są zaznaczone na różowo.

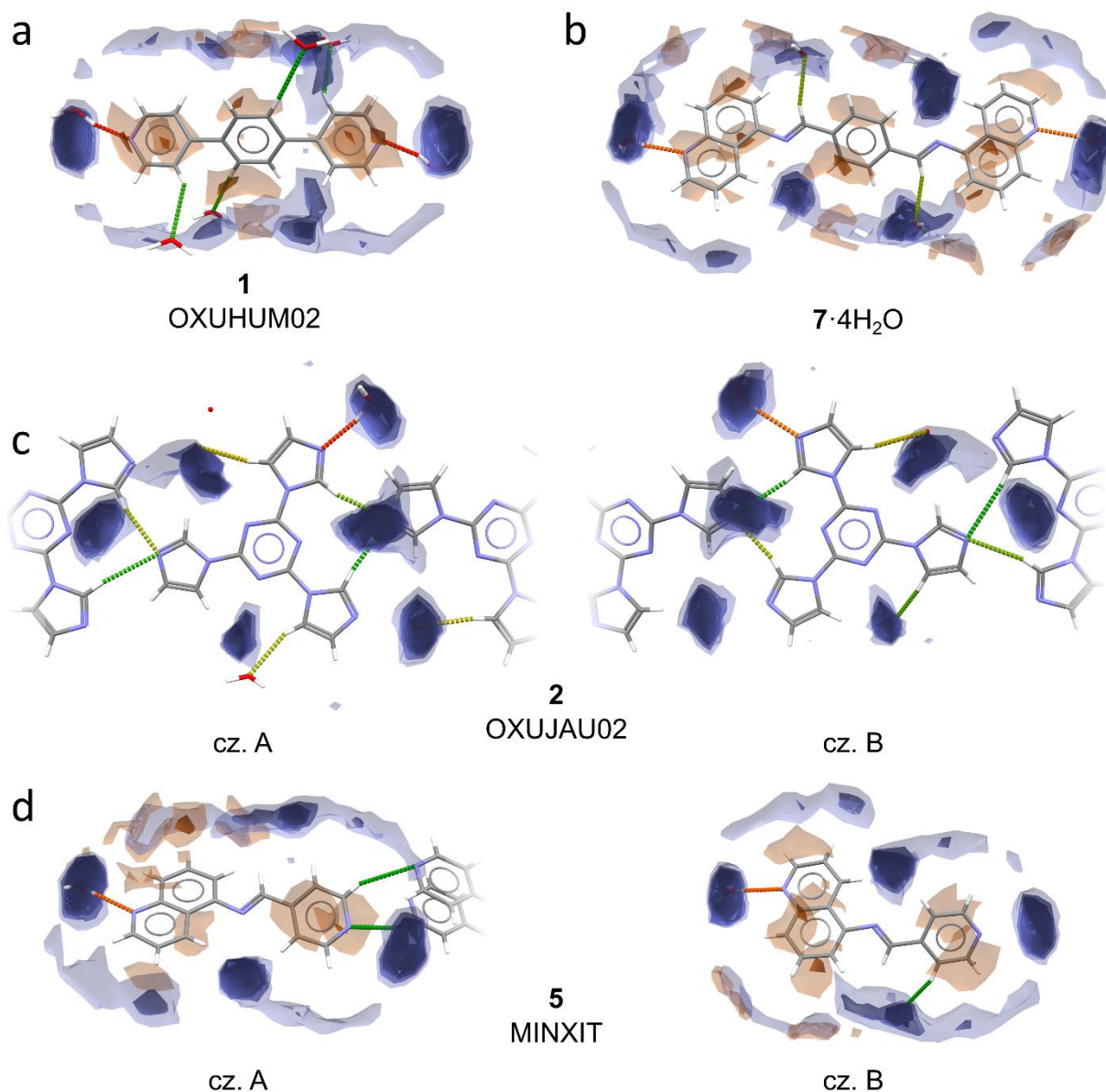
Ze względu na brak struktur hydratów związków z grupy (ii) niemożliwe jest przeprowadzenie podobnego porównania jak w przypadku grupy (i). Niemniej, analiza FIM, obliczonych dla znanych struktur krystalicznych związków **4**, **8-11** (włączając w to różne

odmiany polimorficzne; Rysunek 14), w połączeniu z oceną słabszych oddziaływań (np. C-H $\cdots\pi$) wykazała, że za silną tendencją do krystalizacji w formie bezwodnej stoją trzy główne powody. Po pierwsze, cząsteczki mogą tworzyć korzystne układy wiązań wodorowych samodzielnie, przynajmniej w przypadku jednego z symetrycznie niezależnych konformerów (**4**, **8**-XAPTEO, **11**-OLEPOK01). Po drugie, niezależnie od stopnia zgodności z FIM, obserwowano dużą liczbę kontaktów przypadających na jedną cząsteczkę, włączając w to zarówno krótsze i dłuższe wiązania wodorowe, jak i słabsze oddziaływania C-H $\cdots\pi$ (**4**, **8**-XAPTEO, **9**, **10**, **11**-OLEPOK, OLEPOK01). Po trzecie, w przypadku związków **4**, **10** i **11**, kształt ich cząsteczek umożliwiał ściśle upakowanie, co, choć uniemożliwiło utworzenie sieci oddziaływań o wysokim stopniu zgodności z FIM, skutkowało większą liczbą oddziaływań niż w hipotetycznej sytuacji, w której preferowane geometrycznie obszary byłyby zajęte przez cząsteczki wody. Jedynym wyjątkiem od tych reguł jest jedna z odmian polimorficznych związku **8** (MINVUD), w którym brak zgodności z FIM nie jest kompensowany. Warto jednak zaznaczyć, że jest to forma mniej stabilna, a problemy obserwowane w przypadku MINVUD są niwelowane w polimorfie XAPTEO poprzez zwiększenie liczby symetrycznie niezależnych cząsteczek.

Związki z ostatniej grupy (iii) wykazały tak silną tendencję do krystalizacji jako hydraty, że struktury krystaliczne odpowiednich form bezwodnych nie były poznane (przynajmniej w czasie, w którym prowadzono niniejsze badania). Dlatego nie jest możliwe porównanie poziomu spełnienia FIM obserwowanego dla hydratów z jakimkolwiek odniesieniem. Niemniej, pewne obserwacje mogą być poczynione. Zgodnie z oczekiwaniami, mały rozmiar cząsteczek wody pozwolił im (w większości przypadków) ułożyć się wokół cząsteczek głównego związku w sposób umożliwiający osiągnięcie układu wiązań wodorowych podobnego do tego oczekiwanego w oparciu o FIM (Rysunek 15). Dla **1**·2H₂O i **7**·4H₂O podobieństwo jest wyjątkowo wysokie. W przypadku **3**·2,75H₂O i **5**·xH₂O zgodność z FIM nie jest tak wysoka, ale jest to prawdopodobnie spowodowane kształtem cząsteczek **3** i **5**, utrudniającym ściśle upakowanie. Co więcej, nie było możliwe określenie położenia wszystkich cząsteczek wody obecnych w hydracie **5** (woda była częściowo zlokalizowana w otwartych kanałach strukturalnych, a jej ilość zmieniała się podczas eksperymentu dyfrakcji rentgenowskiej, wpływając na udokładnienie współrzędnych atomowych i obsadzenia). W rezultacie, ocena położenia cząsteczek wody w kanałach i porównanie go z FIM była utrudniona.



Rysunek 14. FIM-y obliczone dla wszystkich konformerów obecnych w strukturach krystalicznych związków **4** (a), **8** (b, c), **9** (d), **10** (e) i **11** (f, g). Refcody dla struktur uprzednio opublikowanych są zamieszczone poniżej odpowiednich map. Objasnienia kolorów znajdują się w opisie do Rysunku 13.



Rysunek 15. FIM-y obliczone dla wszystkich konformerów obecnych w strukturach krystalicznych związków **1** (a), **7** (b), **2** (c), i **5** (d). Refcody dla struktur uprzednio opublikowanych są zamieszczone poniżej odpowiednich map. Objasnienia kolorów znajdują się w opisie do Rysunku 13.

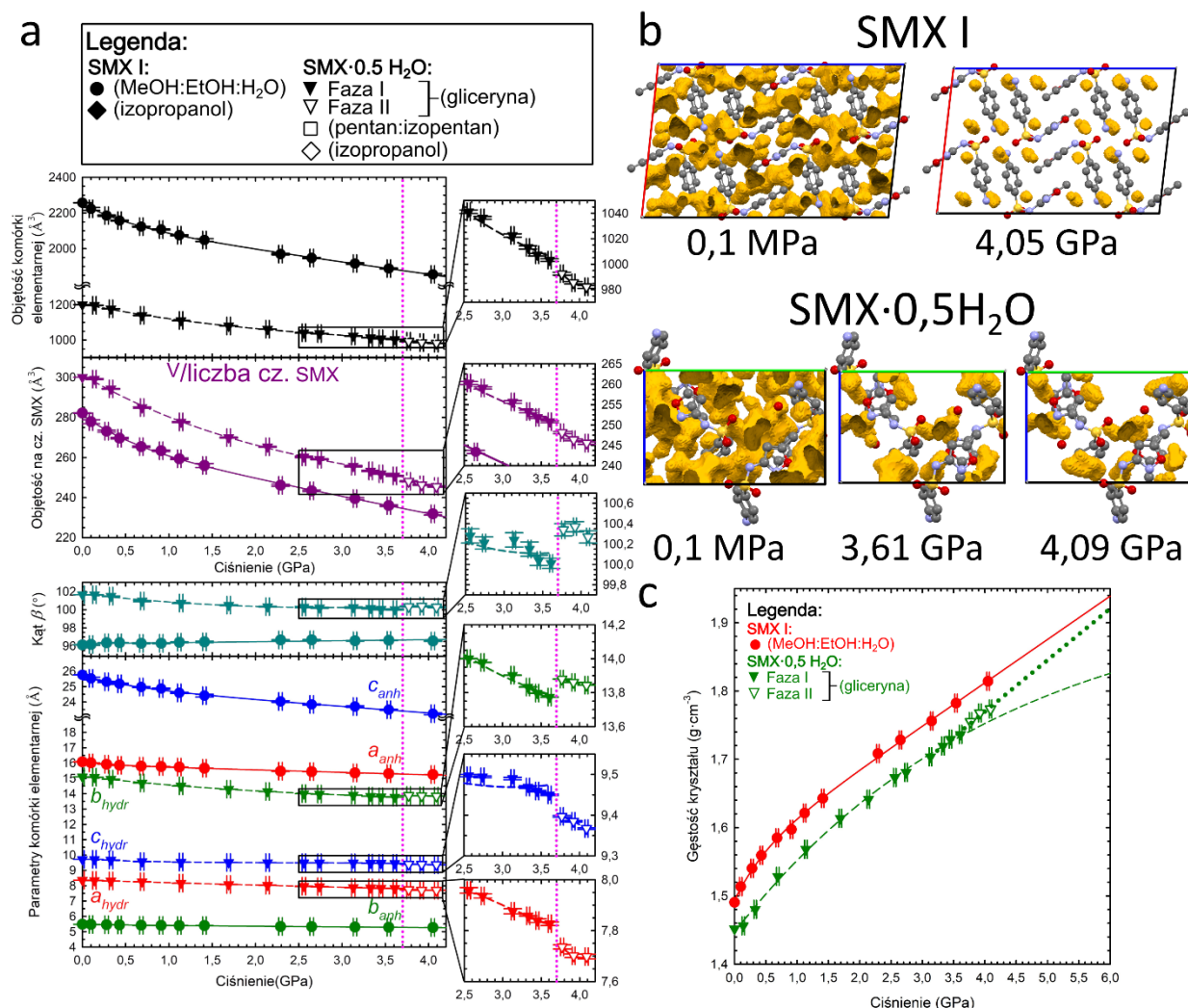
FIM-y zostały również wykorzystane w analizie roli cząsteczki wody w stabilizacji kryształów zawierających SMX (Schemat 3). SMX jest substancją czynną antybiotyków (Masters *et al.*, 2003) i został wybrany do tego badania, ponieważ występuje zarówno w postaci bezwodnej jak i uwodnionej. Spektrum form krystalicznych SMX jest szerokie i obejmuje pięć odmian polimorficznych (Bettinetti *et al.*, 1982; Deo *et al.*, 1980; Price *et al.*, 2005; Rambaud *et al.*, 1980), hemihydrat (Alsubaie *et al.*, 2018; Takasuka i Nakai, 2001), szereg kokryształów (Alsubaie *et al.*, 2018; Giuseppetti *et al.*, 1980; Marfo-Owusu i Thompson, 2014) oraz soli

(Malathy *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2019; Subashini *et al.*, 2008, 2007). Nie jest to zaskakujące, ponieważ SMX należy do grupy IV Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (Amidon *et al.*, 1995), co oznacza, że charakteryzuje się niską rozpuszczalnością w wodzie i przenikalnością przez błony biologiczne, co uzasadnia poszukiwanie jego form krystalicznych o korzystniejszych właściwościach fizykochemicznych.

Na podstawie wcześniejszych doniesień i opisanych tutaj badań wysokociśnieniowych kryształów czystego i uwodnionego SMX możliwe było stworzenie schematu warunków krystalizacji i przemian fazowych jego różnych form (Rysunek 16). Ustalono, że wysokociśnieniowa rekrytalizacja czystego SMX przy zastosowaniu mieszaniny metanolu, etanolu i wody (MeOH:EtOH:H₂O w stosunku objętościowym 16:3:1) jako PTM mogła być przeprowadzona jedynie pod ciśnieniem nieprzekraczającym 1,12(2) GPa, ponieważ powyżej tej wartości temperatura wymagana do rozpuszczenia próbki prowadziła do jej rozkładu termicznego. Natomiast, jeśli kryształ hemihydratu był rekrytalizowany pod ciśnieniem, uzyskiwano wyłącznie kryształy czystego SMX I. Co ciekawe, gdy próbka była poddana kompresji w obecności izopropanolu (*i*-PrOH), czyli PTM, w którym SMX jest rozpuszczalny, wzrost ciśnienia wynoszący ok. 0,5 GPa spowodował transformację monokryształu w masę polikrystaliczną. Po rekrytalizacji tej masy potwierdzono przejście hemihydratu do postaci bezwodnej SMX I. Pokazuje to, że tendencja SMX·0,5H₂O do dehydratacji pod wysokim ciśnieniem jest silna i zachodzi spontanicznie bez ogrzewania. W związku z tym hemihydrat SMX badano pod ciśnieniem poddając jego kryształ kompresji przy użyciu PTM, w którym związek ten nie jest rozpuszczalny, natomiast próbki SMX I poddano zarówno ścisaniu, jak i rekrytalizacji wysokociśnieniowej.

Obie formy badane pod wysokim ciśnieniem krystalizują w układzie jednoskośnym, ale w odmiennych grupach przestrzennych: SMX I w *C2/c*, a SMX·0,5H₂O w *P2₁*, co oznacza, że hemihydrat ma niższą symetrię. Ponadto, w przypadku SMX I *Z'* jest równe jeden, natomiast asymetryczna część komórki elementarnej SMX·0,5H₂O zawiera dwie cząsteczki SMX i jedną cząsteczkę wody. Wraz ze wzrostem ciśnienia obserwuje się monotoniczne zmiany stałych sieciowych SMX I, podczas gdy SMX·0,5H₂O ulega subtelnej przemianie fazowej do Fazy II pod ciśnieniem około 3,70(2) GPa. Zmiana parametrów komórki elementarnej związana z tą transformacją jest niewielka, choć wyraźnie zauważalna, natomiast zmiana objętości komórki jest znikoma (Rysunek 17a). Fakt, że SMX·0,5H₂O uległ przemianie fazowej, w przeciwieństwie do stabilnego SMX I, jest zaskakujący zważywszy na wcześniejsze doniesienia, że kryształy o *Z'* > 1 okazywały się bardziej stabilne, ze względu na większą liczbę

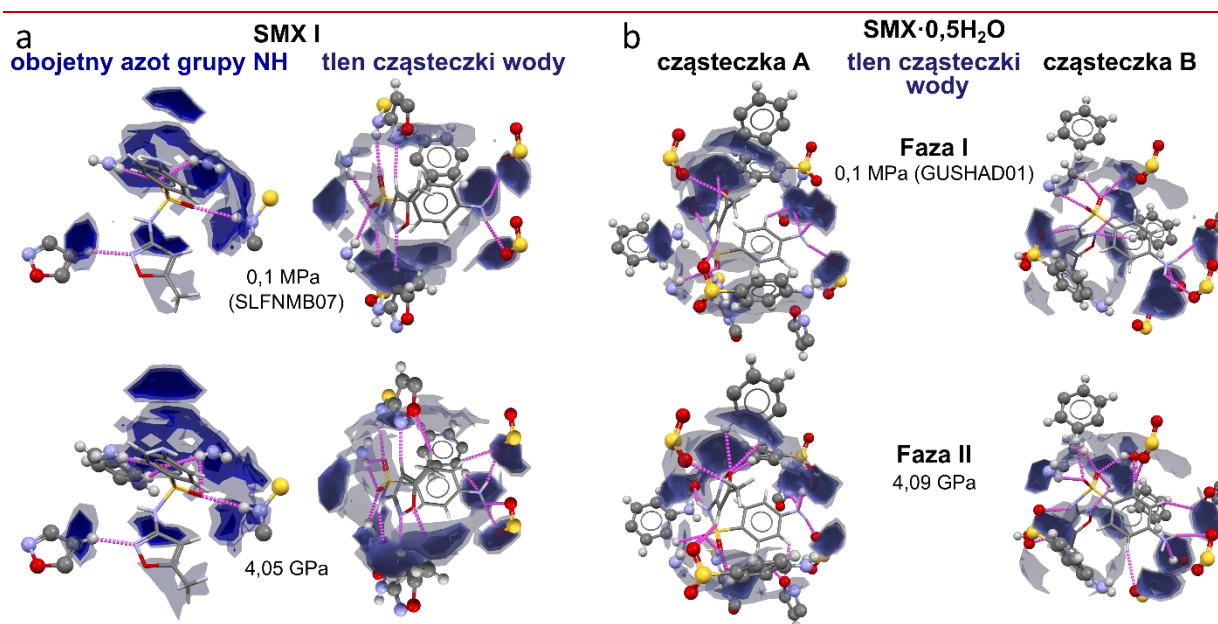
oczekiwanym układem oddziaływań międzycząsteczkowych, mimo, że odbywa się to kosztem symetrii kryształu i wymaga zwiększeniu wartości Z' .



Rysunek 17. Ciśnieniowa zależność parametrów i objętości komórki elementarnej (a), zmiany zachodzące w lukach strukturalnych pod wpływem kompresji (b) oraz gęstość kryształów w funkcji wzrastającego ciśnienia (c) dla kryształów SMX I i SMX·0,5H₂O.

Wbudowanie cząsteczek wody w sieć krystaliczną i związane z tym modyfikacje strukturalne mają istotny wpływ na gęstość i stabilność kryształu. Już w warunkach temperatury pokojowej i ciśnienia atmosferycznego SMX I charakteryzuje się większą gęstością, a występujące w nim puste przestrzenie są rozmieszczone równomiernie, co umożliwia ich równe zmniejszanie pod wpływem kompresji (Rysunek 17b, c). W SMX·0,5H₂O dwie symetrycznie niezależne cząsteczki SMX ułożone są w taki sposób, że między nimi powstaje przestrzeń odporna na redukcję. Zmniejszenie objętości tej przestrzeni pod wpływem kompresji jest utrudnione, ponieważ zbliżanie się cząsteczek SMX generuje naprężenia steryczne. Naprężenia te są częściowo redukowane podczas przemiany fazowej, kiedy zmienia się wzajemne

położenie cząsteczek SMX, pozwalając na łatwiejsze wypełnienie przestrzeni między nimi. W rezultacie, gęstość $\text{SMX} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ II wzrasta pod wpływem kompresji szybciej niż w przypadku Fazy I, zbliżając się do gęstości czystego SMX I (Rysunek 17c).



Rysunek 18. FIM-y obliczone dla struktury SMX I w ciśnieniu 0,1 MPa oraz 4,05(2) GPa (a), ukazujące oczekiwane położenie atomów azotu z obojętnych elektrycznie grup aminowych (niebieski) i atomu tlenu wody (ciemny niebieski łupkowy), jak również dla hemihydratu I oraz II, odpowiednio pod ciśnieniem 0,1 MPa i 4,09(2) GPa (b) uwzględniające przewidywane położenie cząsteczek wody (ciemny niebieski łupkowy) związanych oddziaływaniami z SMX. Dla hemihydratu FIM-y obliczono oddzielnie dla każdej symetrycznie niezależnej cząsteczki SMX.

Poczynione obserwacje, wskazują, że w przypadku SMX obecność wody ma zarówno działanie stabilizujące, jak i destabilizujące. Z jednej strony pozwala na utworzenie układu oddziaływań międzycząsteczkowych, który w większym stopniu jest zgodny z oczekiwanym, ale jednocześnie niekorzystnie wpływa na gęstość kryształu, czyniąc go mniej stabilnym pod wpływem kompresji. Jeśli chodzi o warunki wysokiego ciśnienia i zależność między gęstością a preferencjami oddziaływań, można zaobserwować, że chęć osiągnięcia gęstszego upakowania przeważa nad dążeniem do zachowania bardziej rozbudowanej sieci oddziaływań. Zwłaszcza, jeśli różnica w poziomie zgodności z FIM nie jest drastyczna. Tłumaczy to spontaniczną dehydratację $\text{SMX} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ w ciśnieniu 0,5 GPa, gdy jest to umożliwiające przez rodzaj zastosowanego PTM. W takim przypadku rekrytalizacja jest preferowaną drogą do osiągnięcia wyższej gęstości kryształu. Natomiast, gdy PTM nie jest dobrym rozpuszczalnikiem dla SMX, jedyną drogą do zwiększenia gęstości jest zajście przemiany fazowej.

4.3.5.4. Wpływ obecności, rozmiaru i kształtu cząsteczek gościa na strukturę, oraz zachowanie temperaturowe i ciśnieniowe MOM-ów typu gość-gospodarz

Publikacje [H6], [H7] i [H8] omawiają wpływ rodzaju cząsteczek gościa na strukturę krystaliczną wybranych MOM-ów typu gość-gospodarz (sql-1-Co-NCS i γ -CD-MOF z adsorbentem obecnym w porach) oraz na ich zachowanie w warunkach zmiennej temperatury i ciśnienia.

4.3.5.4.1. Cel i znaczenie

MOM-y (Perry IV *et al.*, 2009; Cook *et al.*, 2013), a wśród nich porowate polimery koordynacyjne (z ang. Porous Coordination Polymers – PCP, Kitagawa *et al.*, 2004), stanowią ciągle rozwijającą się grupę materiałów o ugruntowanym potencjale do praktycznego stosowania w katalizie (Chen *et al.*, 2017), jak i przechowywaniu (Suresh *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2023), oczyszczaniu (Duan *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2017; Lin *et al.*, 2019; Nalaparaju i Jiang, 2021) oraz transporcie (P. Liu *et al.*, 2022) gazów i cieczy. Znajdują również zastosowanie w oczyszczaniu wody (El-Sewify i Ma, 2024) lub mogą być używane do kontroli wilgotności (Qin *et al.*, 2024). Z kolei jadalne MOF-y (bazujące na cyklodekstrynach) są badane jako systemy dostarczania leków (Krūkle-Bērziņa *et al.*, 2024).

Aby w pełni zrozumieć właściwości i zastosowania MOM-ów, kluczowe jest poznanie sposobu, w jaki cząsteczki gościa oddziałują z materiałem gospodarza, a także zbadanie wpływu obecności adsorbentu na strukturę i właściwości takiego materiału. Oddziaływania gość-gospodarz determinują powinowactwo i selektywność danego MOM-u w stosunku do określonych cząsteczek (Wittmann *et al.*, 2019), których adsorpcja może prowadzić do poważnych zmian strukturalnych, wpływając na symetrię i budowę MOM-u. W skrajnych przypadkach materiały nieporowate mogą wykazywać przejście do faz porowatych indukowane selektywną adsorpcją cząsteczek gościa (Kondo *et al.*, 2006; Suzuki *et al.*, 2016). Co więcej, *puste* MOM-y i te zawierające cząsteczki gościa, mogą różnić się odpowiedzią na zmiany temperatury (Grobler *et al.*, 2013; Ohtani *et al.*, 2017) i ciśnienia (Chapman *et al.*, 2008; Collings *et al.*, 2016; Graham *et al.*, 2014). To z kolei ma wpływ na warunki, w których materiał może znaleźć zastosowanie. Co istotne, reakcja MOM-ów na kompresję zależy również od natury użytego PTM. W przypadku PTM o wystarczająco małych cząsteczkach, zwiększone ciśnienie może początkowo wtłaczać dodatkowe cząsteczki gościa do porów materiału, prowadząc do wzrostu objętości komórki elementarnej kryształu (Moggach *et al.*, 2009), jednak przy dalszej kompresji dochodzi ostatecznie do desorpcji indukowanej ciśnieniem (Graham *et al.*, 2011).

Warto zaznaczyć, że MOM-y są wystawione na działanie zmian temperatury i ciśnienia nie tylko w celu zbadania ich stabilności, ale również w ramach innych badań służących ich charakterystyce. Niskie temperatury są często wykorzystywane w badaniach strukturalnych, ponieważ pozwalają na ograniczenie ruchliwości termicznej atomów (Müller, 2009) i umożliwiają bardziej precyzyjne określenie rodzaju i położenia cząsteczek gościa w porach. To z kolei ułatwia analizę oddziaływań gość-gospodarz i ustalenie preferencji sorpcyjnych danego materiału. Obniżenie temperatury może także indukować przemiany fazowe w MOF-ach, prowadzące do zmian symetrii, co jest szczególnie istotne w przypadku materiałów wykazujących znaczną elastyczność (Wang *et al.*, 2019). Z kolei w badaniach sorpcji gazów, MOM-y poddawane są działaniu ciśnień przekraczających 1 atm, przy czym w tym kontekście wartości rzędu 10^2 bar są już uznawane za warunki wysokociśnieniowe (Qajar *et al.*, 2012).

Dwa MOM-y typu gość-gospodarz, o specyficznej strukturze, zostały zbadane w niskiej temperaturze i pod wysokim ciśnieniem w celu ustalenia ich stabilności fazowej i odpowiedzi na bodźce zewnętrzne. Wybrane materiały to warstwowy polimer koordynacyjny ($[\text{Co}(\text{bipy})_2(\text{NCS})_2]_n$) wykazujący transformację między fazą nieporowatą a porowatą (dalej nazywany sql-1-Co-NCS; Wang *et al.*, 2018) oraz *jadalny* MOF (γ -CD-MOF, Smaldone *et al.*, 2010). Pierwszy MOM został wybrany ze względu na swoją elastyczność i przechodzenie między fazą zamkniętą i otwartą, co mogło wskazywać na podatność tego materiału na modyfikacje strukturalne (publikacja [H7]). Badania ciśnieniowe którym kryształ te zostały poddane miały z kolei na celu określenie czy ciśnienie przekraczające 0,1 GPa umożliwi jeszcze większe *otwarcie* struktury załadowanej cząsteczkami gościa (publikacja [H6]). Natomiast γ -CD-MOF jest unikalny nie tylko ze względu na swój nietoksyczny skład, ale również w związku z mechanizmem tworzenia sieci porów. Ze względu na makrocykliczną strukturę, cząsteczki cyklodekstryny (w których występują wnęki) pełnią rolę *prefabrykatu* budującego MOF. Celem badań było określenie, jak ta cecha wpływa na zachowanie materiału pod wpływem ciśnienia i temperatury w obecności PTM o cząsteczkach wystarczająco małych, aby przeniknąć do porów (publikacja [H8]).

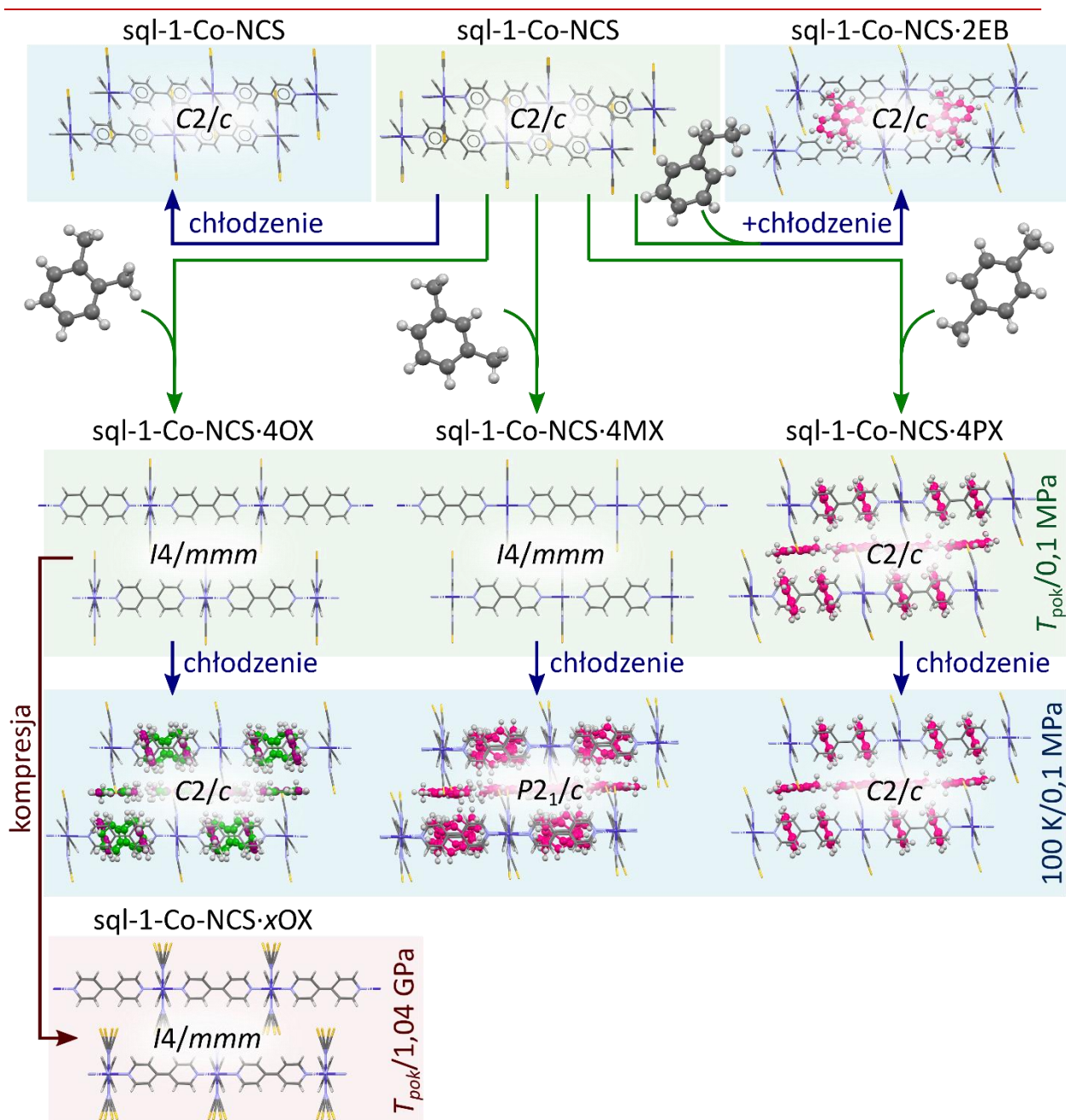
4.3.5.4.2. Wyniki i dyskusja

Sql-1-Co-NCS, jest warstwowym, nieporowatym CP o topologii sieci kwadratowej (**sql**), w którym 4,4'-bipirydyna (bipy) pełni rolę liganda łączącego (Lu *et al.*, 1997; Wriedt i Näther, 2010). Materiał ten wykazuje wyjątkowe właściwości separacyjne w stosunku do mieszanin (zarówno gazowych, jak i ciekłych) związków aromatycznych zawierających osiem atomów węgla (C_8): *o*-ksylenu (OX), *p*-ksylenu (PX), *m*-ksylenu (MX), oraz etylobenzenu

(EB). Niezależnie od stanu skupienia mieszaniny, OX jest preferowanym izomerem, który ulega adsorpcji. W ogólności hierarchia selektywności przedstawia się następująco: $OX > PX > MX > EB$ dla par, $OX > MX > PX > EB$ dla cieczy.

Podczas adsorpcji związków aromatycznych C_8 następuje jednostopniowe przejście z fazy zamkniętej do otwartej (Rysunek 19). W przypadku OX przemiana następuje już przy wartościach p/p_0 wynoszących około 25%, natomiast dla PX, MX i EB wartości p/p_0 muszą osiągnąć odpowiednio 30, 50 i 70%. Ponadto, tylko w przypadku OX obserwuje się wysoki wychwyt już dla p/p_0 równego ok. 40%, podczas gdy PX wymaga by p/p_0 wyniosło aż 95%. W przypadku MX i EB pełne załadowanie nie zostało osiągnięte. We wszystkich przypadkach cząsteczki gościa można usunąć *in vacuo* w celu regeneracji sql-1-Co-NCS.

Aby zrozumieć, dlaczego OX jest preferencyjnie adsorbowany w porównaniu z innymi izomerami C_8 , określono struktury krystaliczne załadowanych faz. Jednak w warunkach temperatury pokojowej i ciśnienia atmosferycznego udokładnienie położenia cząsteczek znajdujących się w porach było utrudnione ze względu na wysoką symetrię niektórych załadowanych faz i prawdopodobieństwo występowania statycznego i dynamicznego nieporządku. Tylko w przypadku sql-1-Co-NCS załadowanego PX, który w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem 0,1 MPa krystalizuje w grupie przestrzennej $C2/c$, możliwe było określenie położenia cząsteczek PX (Rysunek 19). W pozostałych przypadkach konieczne było wykonanie pomiarów w niskiej temperaturze (100 K), aby ułatwić pełne rozwiązanie i udokładnienie struktur. Jednak ze względu na warstwową naturę materiału, która zwiększa jego elastyczność, fazy załadowane OX i MX stały się podatne na przemiany fazowe podczas chłodzenia. W temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem 0,1 MPa obie fazy krystalizują w układzie tetragonalnym, w grupie przestrzennej $I4/mmm$ i można je uznać za izostrukuralne pod względem ułożenia siatek **sql** (Rysunek 19, Tabela 6). Podczas chłodzenia symetria ulega obniżeniu z tetragonalnej do jednoskośnej (do grupy przestrzennej $C2/c$ lub $P2_1/c$). Zmiana ta jest wynikiem przesuwania się siatek **sql** względem siebie, które naruszają symetrię osi czterokrotnej. Prowadzi to do zbliźniaczenia kryształów z powstaniem czterech różnie zorientowanych domen, wynikającym z jednakowego prawdopodobieństwa przesunięcia siatek w czterech kierunkach. W przypadku fazy załadowanej OX, dwie domeny są połączone obrotem o 180° wokół kierunku $[001]$, a następnie połączone z pozostałymi dwiema domenami obrotem o 90° wokół kierunku $[502]$. W przypadku MX domeny są powiązane obrotem o 180° wokół kierunków $[101]$, $[111]$ i $[-11-1]$.



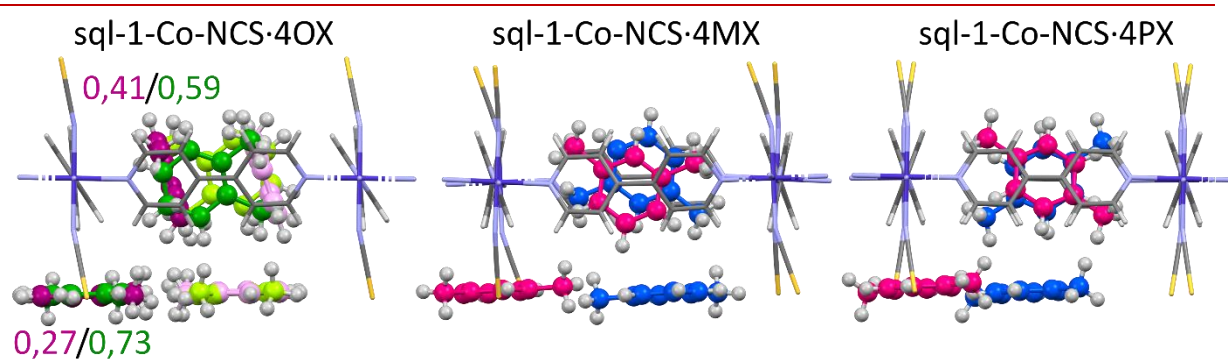
Rysunek 19. Mapa przemian zamkniętych i otwartych faz sql-1-Co-NCS pod wpływem adsorpcji gościa, chłodzenia i kompresji. Struktury wyznaczone dla temperatury pokojowej (T_{pok}) i pod ciśnieniem 0,1 MPa pokazano na zielonym tle, struktury uzyskane w T_{pok} i pod wysokim ciśnieniem – na czerwonym, a struktury w temperaturze 100 K i pod ciśnieniem 0,1 MPa – na niebieskim. Cząsteczki gościa (jeśli zostały zlokalizowane a ich pozycje udokładnione) przedstawiono pokazując atomy jako sfery, z różowymi atomami węgla w przypadku MX, PX i EB, a dla fazy z zaadsorbowanym OX, gdzie cząsteczki wykazują nieporządek, atomy węgla przedstawiono dla rozróżnienia na różowo i zielono.

Tabela 6 Wybrane dane krystalograficzne dla struktur sql-1-Co-SCN, sql-1-Co-SCN·4PX, sql-1-Co-SCN·4MX i sql-1-Co-SCN·4OX w różnych temperaturach.

	sql-1-Co-SCN	sql-1-Co-SCN·4PX		sql-1-Co-SCN·4MX		sql-1-Co-SCN·4OX	
Wzór	C ₂₂ H ₁₆ CoN ₆ S ₂	C ₅₄ H ₅₆ CoN ₆ S ₂		C ₅₄ H ₅₆ CoN ₆ S ₂		C ₅₄ H ₅₆ CoN ₆ S ₂	
Masa (g·mol ⁻¹)	487,46	912,09		912,09		912,09	
T (K)	100	301	100	303 ^a	100	303	100
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	Jednoskośny	Jednoskośny	Tetragonalny	Jednoskośny	Tetragonalny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	C2/c	C2/c	C2/c	I4/mmm	P2 ₁ /n	I4/mmm	C2/c
a (Å)	12,099(4)	23,5302(7)	23,6061(4)	11,5361(7)	11,3935(4)	11,5125(3)	20,6392(4)
b (Å)	11,399(3)	11,5439(3)	11,4793(2)	11,5361(7)	16,1032(7)	11,5125(3)	11,4561(3)
c (Å)	16,538(5)	20,9696(6)	20,2227(4)	19,217(1)	13,3275(5)	19,1668(6)	22,9223(6)
β (°)	99,939(13)	117,909(1)	117,372(1)	90	97,905(2)	90	116,254(1)
V (Å ³)	2246,6(11)	5033,5(2)	4866,4(2)	2557,4(4)	2422,0(2)	2540,3(2)	4860,8(2)
Z	4	4	4	2	2	2	4
Odstęp międzywarstwowy (Å)	4,46	9,46	9,15	9,61	9,21	9,58	9,26

^a Dane w temperaturze pokojowej są cytowane za niepublikowanymi, wstępnymi danymi nie zawartymi w publikacji [H7]; ^b Dane z publikacji [A15].

Pomimo występowania zbliźniaczenia, obniżenie symetrii i ograniczenie ruchów termicznych w temperaturze 100 K, umożliwiło określenie zawartości porów i udokładnienie położenia cząsteczek gościa w fazach załadowanych OX, MX i EB. Potwierdzono, że w przypadku ksylenów cztery cząsteczki gościa przypadają na jednostkę formalną (Rysunek 20), podczas gdy w przypadku EB zaadsorbowane zostały tylko dwie. W fazach załadowanych ksylenami, dwie cząsteczki gościa znajdują się w otworze siatki **sql**, a dwie w przestrzeni międzywarstwowej (Rysunek 20). Natomiast cząsteczki EB zajmują głównie przestrzeń między warstwami, nieznacznie wnikając do otworów w siatkach **sql** (Rysunek 19), co uniemożliwiło włączenie dodatkowych cząsteczek gościa do struktury. Może to wyjaśniać obserwacje poczynione na podstawie eksperymentów sorpcyjnych, w których EB był najmniej preferowanym adsorbatem oraz gdzie nie osiągnięto pełnego załadowania. Należy również zauważyć, że dla kryształów z EB obserwowano słabą dyfrakcję, a zebrane dane były niższej jakości w porównaniu z fazami wypełnionymi ksylenami, co wymusiło nałożenie więzów w procesie udokładnienia cząsteczek EB.

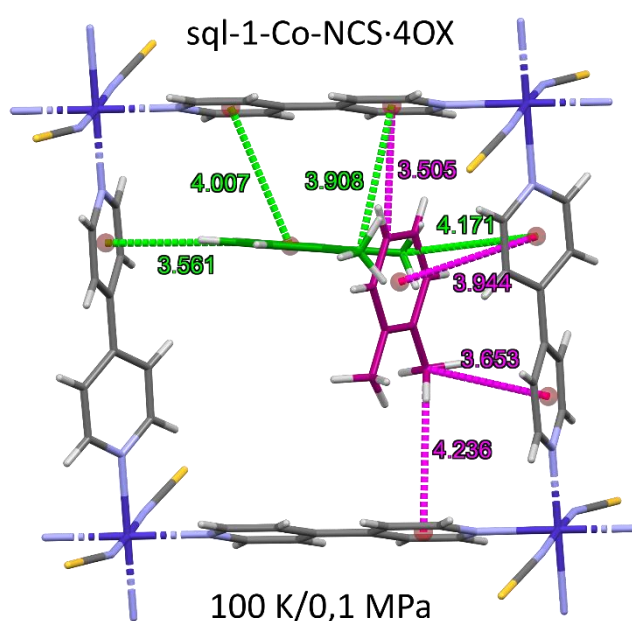


Rysunek 20. Ułożenie cząsteczek gościa przypadających na jednostkę formalną w sql-1-Co-NCS załadowanym ksylenami w temperaturze 100 K i pod ciśnieniem 0,1 MPa. W przypadku sql-1-Co-NCS·4OX cząsteczki z nieporządkiem oznaczono na zielono i różowo (aby rozróżnić cząsteczki symetrycznie zależne, zastosowano różne odcienie tych kolorów – dla danego położenia cząsteczek względem siatki **sql**, cząsteczki zaznaczone w różnych odcieniach tego samego koloru są symetrycznie zależne). Obsadzenie dla każdej nieuporządkowanej cząsteczki podano obok struktury, stosując odpowiadające kolory. W fazach załadowanych MX i PX cząsteczki zależne od symetrii przedstawiono na różowo i niebiesko (przykładowo: różowe i niebieskie cząsteczki w otworze **sql** są symetrycznie zależne).

W przypadku wszystkich ksylenów ich adsorpcja prowadzi do zwiększenia odstępów między warstwami **sql** z 4,46 Å do ponad 9 Å, przy czym największy odstęp w temperaturze 100 K zaobserwowano dla OX (9,26 Å, patrz Tabela 6). W przypadku EB odstęp również wzrasta, ale w mniejszym stopniu (do 6,25 Å w 100 K). Oprócz zwiększenia odstępów między siatkami **sql**, adsorpcja cząsteczek gościa znacząco wpływa na ich geometrię i wzajemne położenie. W fazie zamkniętej, kąty siatki wynoszą 75° i 105°, natomiast w fazach załadowanych C₈ stają się równe lub zbliżone do 90°. W temperaturze pokojowej warstwy **sql** w sql-1-Co-NCS·4PX są ułożone niecentrycznie (podobnie jak w fazie zamkniętej), natomiast w przypadku pozostałych dwóch ksylenów siatki **sql** są ułożone symetrycznie jedna nad drugą, z grupami NCS skierowanymi idealnie w środek otworów sąsiednich warstw, umożliwiając przybranie symetrii osi czterokrotnej (Rysunek 19). Dopiero po przemianie fazowej i przesunięciu siatek **sql** uzyskuje się niecentryczne ułożenie, podobne do tego występującego w sql-1-Co-NCS·4PX.

Pomimo że fazy załadowane OX, MX i PX zawierają tą samą liczbę cząsteczek gościa na jednostkę formalną, oddziaływania gospodarz-gość są różne. Co więcej, tylko w przypadku OX cząsteczki wykazywały nieporządek między dwoma pozycjami (Rysunek 20), zarówno w sieci (w stosunku 59:41), jak i między warstwami (w stosunku 73:27). Niezależnie od tego która nieuporządkowana cząsteczka gościa jest rozpatrywana, w 100 K cząsteczki OX w siatce **sql**

są umieszczone najbliżej linkerów bipy, z najkrótszą odległością gospodarz-gość między pierścieniami aromatycznymi wynoszącą 4,007/3,944 Å (Rysunek 21) w porównaniu do 4,172 i 4,397 Å w fazach załadowanych odpowiednio MX i PX. Oprócz oddziaływań π - π (z ang. π - π stacking), cząsteczki ksylenu połączone są ze szkieletem poprzez kontakty C-H $\cdots\pi$ utworzone między ich grupami metylowymi a pierścieniami pirydynowymi bipy. Chociaż takie kontakty są dłuższe w fazie załadowanej OX w porównaniu z MX i PX, jedynie w tym przypadku tworzy się dodatkowy kontakt C-H $\cdots\pi$ między atomem wodoru fenyłowego OX, który nie występuje w żadnej innej fazie załadowanej ksylenem. Podobnie, w przypadku cząsteczek gościa w przestrzeniach międzywarstwowych, każda cząsteczka OX jest zaangażowana w trzy oddziaływania C-H $\cdots\pi$ z siatkami **sql**, w porównaniu z dwoma występującymi w kryształach załadowanych MX i PX. Rodzaj i liczba oddziaływań gospodarz-gość zależą od kształtu cząsteczki gościa, który w przypadku ksylenów jest podobny, ale wystarczająco różny, aby zapewnić odmienne dopasowanie cząsteczek do szkieletu polimeru koordynacyjnego, co z kolei wpływa na kolejność selektywności związków aromatycznych C₈.



Rysunek 21. Nieuporządkowane cząsteczki OX (z atomami węgla zaznaczonymi na zielono i różowo) w otworze siatki **sql** z pokazanymi najkrótszymi kontaktami gospodarz-gość (mierzonymi pomiędzy atomem węgla i centroidami obliczonymi dla pierścieni pirydynowych i benzenowych, lub pomiędzy centroidami; kolory nawiązują do oznaczenia konkretnej cząsteczki). Wszystkie odległości podane są w Angstrmach.

Różnica w kształcie cząsteczek może być również przyczyną odmiennej symetrii faz otwartych między sql-1-Co-NCS·4OX i sql-1-Co-NCS·4MX a sql-1-Co-NCS·4PX w

warunkach normalnej temperatury i ciśnienia. Częsteczki OX i MX mają zbliżone wymiary, odpowiednio 8,0/7,5 i 8,6/7,4 Å. Natomiast cząsteczka PX ma 9,2 Å długości i 6,7 Å szerokości (Ji *et al.*, 2022), co daje stosunek długości do szerokości 1,37, znacznie wyższy niż wartości 1,16 i 1,07 obserwowane odpowiednio dla MX i OX. Ponieważ otwór siatki ma wymiary 7,5 × 7,5 Å, cząsteczki PX muszą przyjąć nachylone położenie względem warstwy **sql**, aby zmieścić się we wnętrzu, a jednocześnie nie wystawać znacząco poza nią (Rysunek 20). Takie umiejscowienie wydaje się wpływać na położenie siatek **sql** względem siebie, co ostatecznie prowadzi do obniżenia ogólnej symetrii fazy załadowanej PX już w temperaturze pokojowej i ciśnieniu 0,1 MPa.

Badania strukturalne w 100 K pokazały, że zmiany zachodzące w załadowanych kryształach pod wpływem chłodzenia są zależne od rodzaju cząsteczek gościa. W przypadku struktury zamkniętej **sql-1-Co-NCS**, wzajemne zazębienie warstw **sql**, gdzie grupy tiocyjanianowe (NCS) umieszczone są niecentrycznie w otworach sąsiadujących siatek, uniemożliwia strukturze adaptację do zmian temperatury poprzez rozsuniecie warstw, co pozwala na zachowanie symetrii kryształu (Rysunek 19). Po adsorpcji cząsteczek ksylenów warstwy zyskują większą swobodę, ponieważ grupy NCS nie wnikają do sąsiednich siatek, które dodatkowo oddzielone są warstwą zaadsorbowanych cząsteczek. Ze względu na słabe oddziaływania między siatkami **sql** a cząsteczkami ksylenów w przestrzeni międzywarstwowej, można oczekiwać, że ruch elementów budujących kryształ będzie ułatwiony. Niemniej jednak, mimo rozsuwania się warstw **sql** w kryształach załadowanych OX i MX, ich przesunięcie podczas chłodzenia do 100 K nie jest całkowicie swobodne ze względu na obecność cząsteczek ksylenów w otworach sieci, które mogą działać jak zawada steryczna. Co ciekawe, modyfikacji ułożenia warstw **sql** towarzyszą zmiany w położeniu grup NCS względem kationu kobaltu, co prawdopodobnie ma na celu zapobieżenie ewentualnym naprężeniom. W przypadku **sql-1-Co-NCS·4PX**, symetria grupy przestrzennej *C2/c* przyjęta została już w temperaturze pokojowej, dlatego, podobnie jak w przypadku zamkniętej fazy **sql-1-Co-NCS**, zmiany konformacyjne zachodzące podczas chłodzenia nie prowadzą do tak drastycznego obniżenia symetrii, jakie obserwuje się dla **sql-1-Co-NCS·4OX** i **sql-1-Co-NCS·4MX**.

Ze względu na najwyższą selektywność **sql-1-Co-NCS** względem OX, tylko struktura **sql-1-Co-NCS·4OX** była szczegółowo analizowana w temperaturze pokojowej, co pozwoliło na dokładniejsze porównanie dwóch odmiennych symetrii przyjętych w 303 i 100 K. Tetragonalną formę o symetrii grupy przestrzennej *I4/mmm* oznaczono jako Fazę I, natomiast

niskotemperaturową, jednoskośną odmianę polimorficzną jako Fazę II. Chociaż określenie zawartości porów w 303 K nie było możliwe, na podstawie eksperymentów sorpcyjnych można założyć, że również w tym przypadku na jednostkę formalną przypadają cztery cząsteczki OX, które rozmieszczone są w podobny sposób jak w Fazie II, tzn. dwie cząsteczki znajdują się w otworze siatki, a dwie w przestrzeni międzywarstwowej. Same warstwy **sql** nie zmieniają się znacząco w wyniku przemiany fazowej: ligandy bipy przyjmują podobną konformację, a kąty siatki są równe lub bliskie 90° w obu fazach. Najistotniejsza różnica między sieciami dotyczy kąta Co–N–CS, który zmienia się ze 180° na 166° podczas chłodzenia kryształu. Przemiana fazowa jednak silnie wpływa na ułożenie siatek **sql**, w tym na odstęp międzywarstwowy i ich wzajemne położenie. Odległość między sieciami zmniejsza się z $9,58 \text{ \AA}$ w 303 K do $9,26 \text{ \AA}$ w 100 K (o ponad 3%), natomiast kąt między sieciami powiązanymi przez translację, ułożonymi wzdłuż kierunku [001], zmniejsza się z 90° do $63,75^\circ$, a między sieciami powiązanymi przez symetrię zmienia się z 90° na $83,88\text{--}96,10^\circ$ (w zależności od kierunku przemieszczenia). W wyniku przesunięcia zmienia się objętość przestrzeni między warstwami. Pomimo zbliżenia się sieci, wolna przestrzeń między siatkami **sql** jest większa w Fazie II W 100 K niż w Fazie I w 303 K. Wydaje się, że częściowe załamanie luk, którego można by się spodziewać w wyniku kontrakcji termicznej, jest kompensowane przez przesunięcie siatek i rotację ligandów bipy. Pomimo, że ligandy te nie zmieniają swojej konformacji pod względem kąta dwuściennego między pierścieniami pirydynowymi podczas przemiany z Fazy I do II, ich położenie względem płaszczyzny siatki **sql** w niskiej temperaturze zapewnia większą przestrzeń dla cząsteczek gościa w przestrzeni międzywarstwowej.

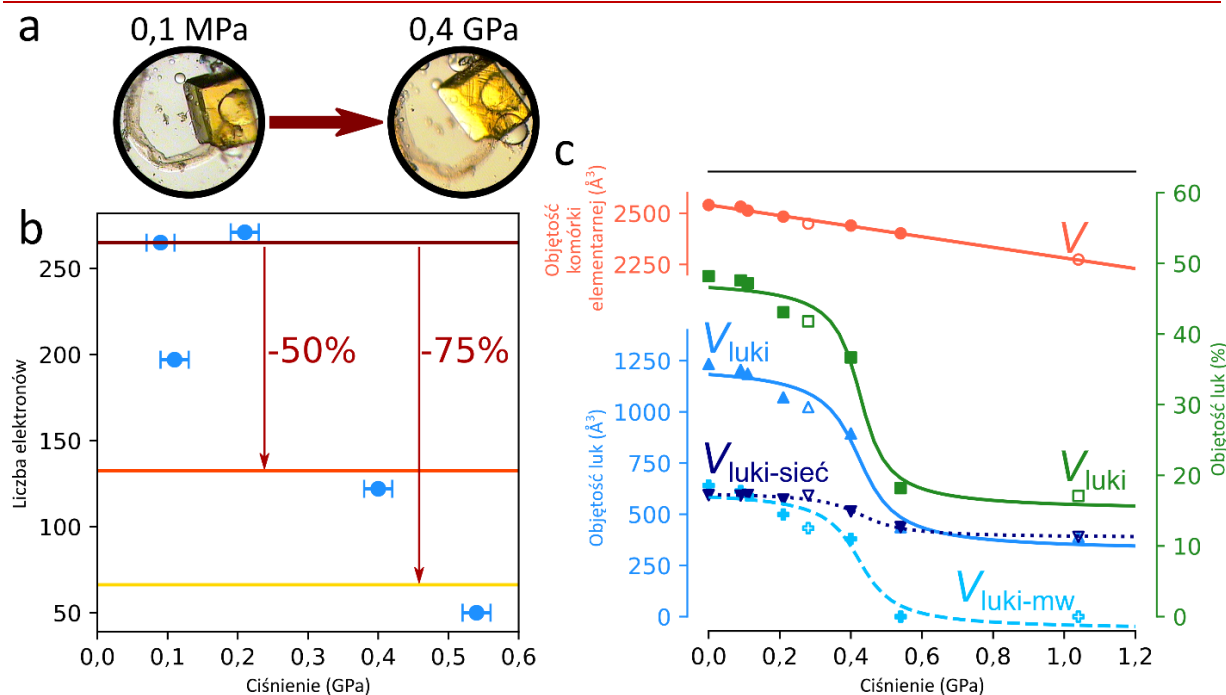
Co ciekawe, mimo niemal identycznego ułożenia siatek **sql** w strukturach **sql-1-Co-NCS·4OX** i **sql-1-Co-NCS·4MX**, rozsunięcie zachodzące podczas przemian fazowych przebiega w odmienny sposób, co wpływa na symetrię faz niskotemperaturowych. Niestety, brak danych dotyczących położenia i orientacji cząsteczek gościa w temperaturze pokojowej uniemożliwia jednoznaczne określenie przyczyny tego zjawiska. Można jednak zaobserwować, że w **sql-1-Co-NCS·4MX** para cząsteczek MX w sąsiednich otworach siatek **sql** jest obrócona o 90° , co przypomina ułożenie nieuporządkowanych cząsteczek OX w otworach **sql** w **sql-1-Co-NCS·4OX** (Rysunek 20). Możliwe więc, że rozmieszczenie cząsteczek gościa w **sql-1-Co-NCS·4MX** jest bardziej uporządkowane, z dwoma orientacjami występującymi w stosunku 50:50 w obrębie całego kryształu, podczas gdy w **sql-1-Co-NCS·4OX** dominuje jedna orientacja. Chociaż stosunek obu nieuporządkowanych

orientacji (59:41) nie odbiega znacząco od 50:50, może on stanowić jeden z czynników wpływających na zachowanie kryształu podczas chłodzenia.

Najwyższa selektywność sql-1-Co-NCS obserwowana w stosunku do OX, sprawiła, że to sql-1-Co-NCS·4OX został wybrany do badań pod wysokim ciśnieniem ($>0,1$ GPa), w celu ustalenia, czy zwiększone ciśnienie hydrostatyczne może wymusić włączenie dodatkowych cząsteczek OX do sieci krystalicznej. Chociaż kompresja z OX użytym jako PTM nie doprowadziła do większego otwarcia struktury, możliwe było zbadanie zachowania sql-1-Co-NCS·4OX w wysokim ciśnieniu i porównanie go ze zmianami obserwowanymi podczas chłodzenia. Po pierwsze, wzrost ciśnienia do 0,54(2) GPa nie spowodował przemiany fazowej związanej z obniżeniem symetrii kryształu i zachowana została symetria grupy przestrzennej $I4/mmm$. Co więcej, gdy ciśnienie zwiększono do 1,04(2) GPa (przy zastosowaniu mieszaniny MeOH i EtOH w stosunku objętościowym 4:1 jako PTM), również nie zaobserwowano zmiany symetrii kryształu. Jednocześnie, zwiększone ciśnienie prowadzi do znaczącego zmniejszenia odstępów międzywarstwowych między siatkami **sql** (z 9,58 do 8,90 Å dla zakresu ciśnienia od 0,1 MPa do 1,04(2) GPa).

Ze względu na niemożność określenia zawartości porów w ściśniętych kryształach załadowanych OX i wysokie prawdopodobieństwo jej zmiany pod wpływem kompresji, liczbę cząsteczek OX w jednostce formalnej pominięto, a struktury pod wysokim ciśnieniem oznaczono jako sql-1-Co-NCS·xOX. Niemniej jednak, zmiany w zawartości porów indukowane wzrostem ciśnienia można śledzić pośrednio, monitorując objętość luk oraz liczbę elektronów maskowanych podczas udokładniania. Objętość luk spada z 50 do 15% objętości komórki elementarnej, podczas gdy sama objętość komórki elementarnej zmniejsza się monotonicznie o 266 Å³ (10,5%) między 0,1 MPa a 1,04(2) GPa. Największy spadek objętości luk następuje między 0,3 a 0,5 GPa (z 1023 do 445 Å³), co jest związane z zapadnięciem się przestrzeni międzywarstwowej do objętości niewystarczającej do pomieszczenia cząsteczek OX. Zapostulowano zatem, że zmniejszający się odstęp międzywarstwowy, zachodzący podczas kompresji, wypycha cząsteczki OX z przestrzeni międzywarstwowej, zmieniając skład kryształu (co również widocznie wpływa na wygląd kryształu, Rysunek 22). Spadkowi objętości luk obserwowanemu w zakresie 0,3–0,5 GPa towarzyszy spadek liczby maskowanych elektronów (o około 50%, Rysunek 22), co byłoby zgodne z utratą dwóch cząsteczek OX na jednostkę formalną. Chociaż dalsza kompresja nie wpływa znacząco na objętość luk, a puste przestrzenie w obrębie siatki **sql** wydają się nie być podatne na zmiany ciśnienia, liczba maskowanych elektronów powyżej 0,5 GPa dalej maleje (do około 25% wartości początkowej).

Oznaczałoby to, że dodatkowa cząsteczka OX (przypadająca na jednostkę formalną) została usunięta, tym razem z otworu siatki **sql**. Należy zauważyć, że przy analizie liczby maskowanych elektronów brano pod uwagę tylko dane zebrane, gdy OX był używany jako PTM, aby uniknąć błędów wynikających z obecności małych cząsteczek MeOH i EtOH, które mogłyby przeniknąć do kryształu podczas kompresji i zmienić skład zawartości porów.



Rysunek 22. Zmiany w wyglądzie kryształu $\text{sql-1-Co-NCS} \cdot x\text{OX}$ (a), oraz liczba elektronów maskowanych podczas udokładnienia (b) i objętość komórki elementarnej/luk (c) w funkcji ciśnienia. W przypadku wykresu przedstawionego w części (c) osie zostały przesunięte dla przejrzystości, aby uniknąć nakładania się z prezentowanymi danymi. Ponadto, objętość wolnych przestrzeni w obrębie i między siatkami **sql** (odpowiednio $V_{\text{luki-sieć}}$ i $V_{\text{luki-mw}}$) zostały przedstawione niezależnie od całkowitej objętości luk (V_{luki}). Osie w różnych kolorach odnoszą się do danych w odpowiadających kolorach (przy czym niebieska oś opisująca objętości luk odpowiada danym przedstawionym w różnych odcieniach niebieskiego).

Na podstawie analizy zmian objętości luk i liczby maskowanych elektronów, wysunięto hipotezę, że chociaż pod wpływem ciśnienia do 1,04(2) GPa nie zachodzi zmiana symetrii, mają miejsce przemiany fazowe związane z migracją cząsteczek gościa. W zakresie ciśnień 0,3–0,5 GPa istnieje faza pośrednia, częściowo załadowana, oznaczona jako Faza Ia, natomiast faza Ib jest niemal pozbawiona gościa, ale z wystarczającą liczbą cząsteczek OX obecnych w strukturze, aby zapobiec jej zapadnięciu do fazy zamkniętej. Dodatkowo, w fazie Ib zachodzi zmiana kąta Co–N–CS, podobna do tej obserwowanej dla niskotemperaturowej Fazy II (kąt

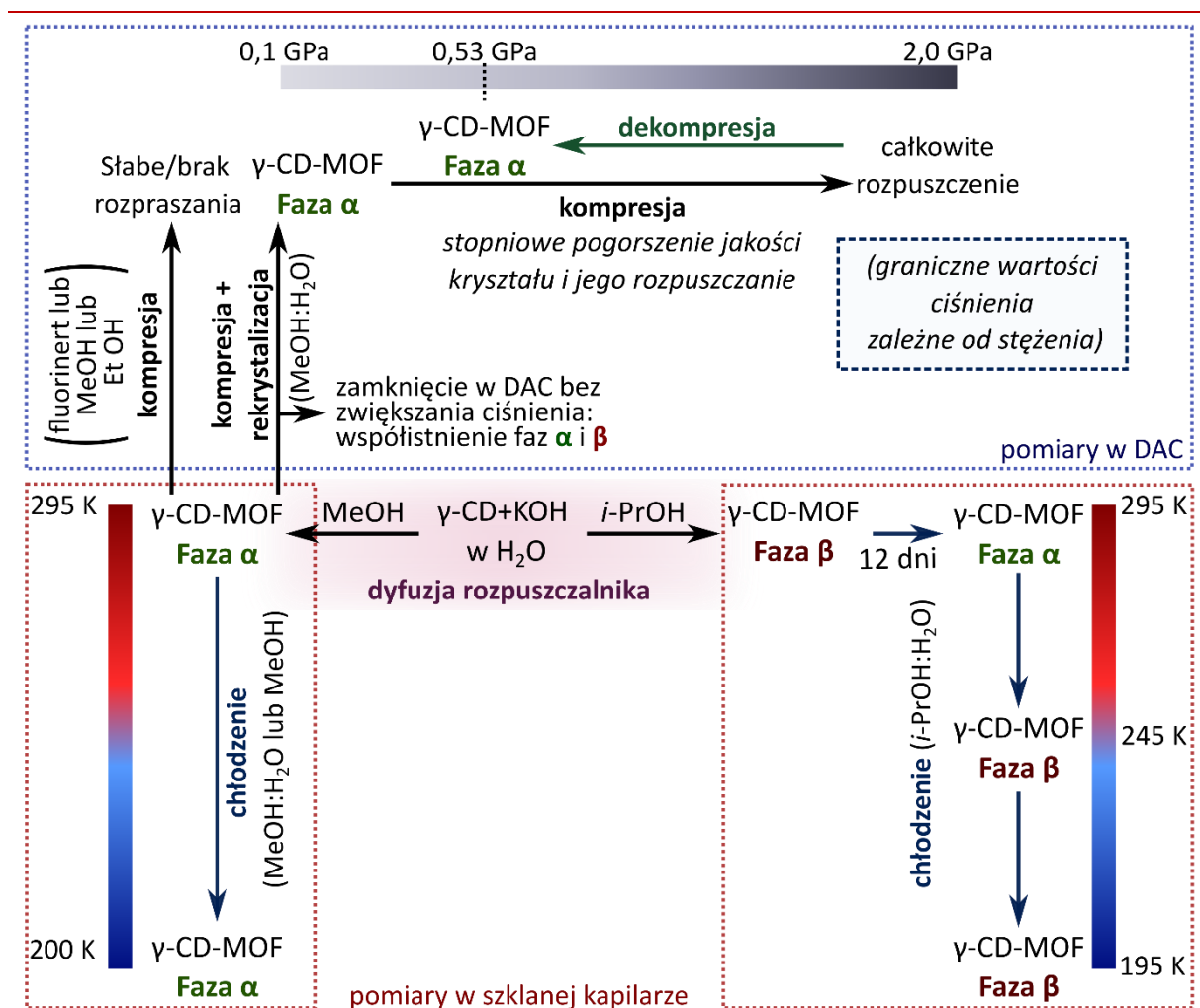
zaczyna odchyłać się od 180°), co prowadzi do nieporządku. Zmiana ta najprawdopodobniej umożliwia dalszą kontrakcję struktury pomimo resztkowej obecności cząsteczek OX w otworach siatki **sql**.

Uwalnianie OX podczas kompresji pokazuje, że cząsteczki gościa mogą być usuwane poprzez zwiększanie ciśnienia, a nie tylko w próżni. Co ciekawe, pierwotne eksperymenty sorpcyjne wykazały, że w przypadku **sql-1-Co-NCS** załadowanego OX, zarówno adsorpcja, jak i desorpcja zachodzą w jednym etapie, z obserwowalną histerezą. Natomiast podczas kompresji, desorpcja odbywa się etapowo i nie zostaje całkowicie osiągnięta nawet w ciśnieniu równym 1,04(2) GPa. Prawdopodobne jest, że jeszcze wyższe ciśnienie jest wymagane, aby wywołać transformację fazy otwartej do zamkniętej.

Drugim MOM-em badanym ze względu na swoją unikalną strukturę był γ -CD-MOF, składający się z γ -cyklodekstryny (γ -CD), kationów potasu pełniących rolę centrów metalicznych, oraz anionów wodorotlenkowych (Smaldone *et al.*, 2010). W materiale tym cząsteczki γ -CD ulegają agregacji prowadząc do powstania trójwymiarowej struktury porowatej. Ponadto, cykliczna cząsteczka γ -CD, zawierająca 8 jednostek glukozy, może przyjmować konformację o symetrii osi czterokrotnej, co umożliwia jej tworzenie struktur o wysokiej symetrii. Niemniej jednak, konformacja przyjmowana przez cząsteczki γ -CD jest zależna od rodzaju cząsteczek gościa zaadsorbowanych w porach (Smaldone *et al.*, 2010).

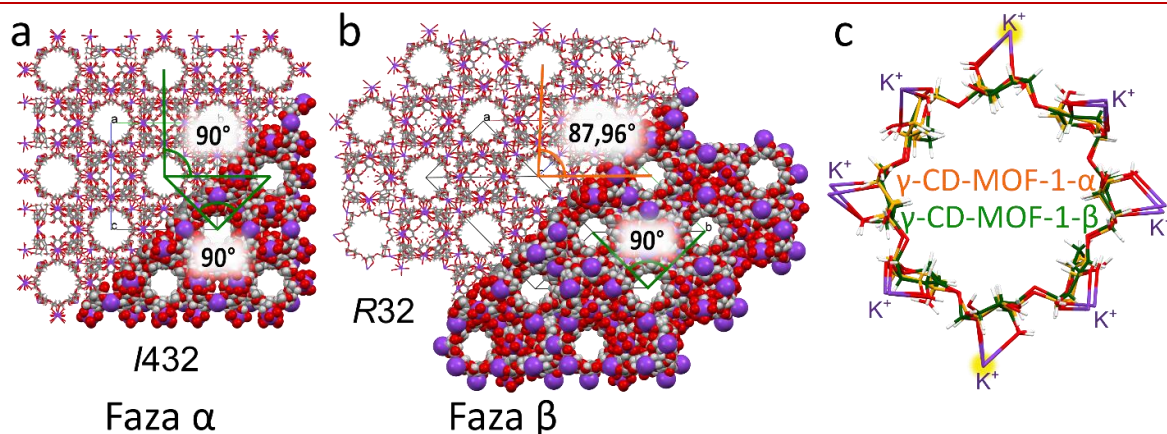
Pomimo że γ -CD-MOF-u nie można uznać za elastyczny w takim samym stopniu jak **sql-1-Co-NCS** (struktura jest szkieletem 3D, a nie materiałem warstwowym), elastyczność pierścienia cyklodekstryny i jego reakcja na adsorpcję są wystarczające, aby wpłynąć na symetrię kryształu. Zaobserwowano również, że jeśli cząsteczki gościa były małe jak w przypadku wody, MeOH lub *i*-PrOH, ich utrata następowała już po wyjęciu kryształów z roztworu macierzystego, a zachodząca zmiana zawartości porów wpływała na jakość zebranych danych dyfrakcyjnych. W związku z tym konieczne było umieszczenie kryształów w kapilarze w obecności cieczy, aby zebrać dane umożliwiające rozwiązanie struktury krystalicznej. Kiedy eksperymenty dyfrakcyjne przeprowadzono krótko po przygotowaniu próbki, ujawniono, że kryształy przyjmowały symetrię układu regularnego (grupa przestrzenna *I432*) w obecności MeOH, lub symetrię grupy przestrzennej *R32* (układ trygonalny) gdy używano *i*-PrOH (Rysunek 23). Co ciekawe, z czasem symetria kryształów z *i*-PrOH zmieniła się, i stała się identyczna do tej przyjętej przez kryształy w obecności MeOH. Niestety, w każdym z przypadków nie było możliwe określenie dokładnej zawartości porów. Niemniej, ponieważ do krystalizacji użyto dwóch różnych rozpuszczalników, oczekuje się, że skład obu kryształów

będzie się różnił, a w przypadku kryształów pozostawionych w obecności *i*-PrOH można założyć, że upływ czasu umożliwił zaadsorbowanie większej ilości rozpuszczalnika, co również wpłynęło na zawartość porów. Ponieważ różnica symetrii jest związana ze zmianą składu, w ścisłym znaczeniu nie powinna być uważana za polimorfizm, a obserwowane transformacje nie powinny być traktowane jako przemiany fazowe. Jednak w przypadku MOF-ów polimorfizm jest definiowany przede wszystkim przez różnice w topologii i symetrii szkieletu (Bucior *et al.*, 2019; Widmer *et al.*, 2019). Podczas gdy zmiany w zawartości porów związane z wymianą gościa nie definiują nowego polimorfu, transport cząsteczek gościa może wpływać na układ lub symetrię struktury szkieletu (Boutin *et al.*, 2010; Turner *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2018). Powstałe struktury są wówczas uważane za odrębne fazy, które w szerszym znaczeniu można postrzegać jako polimorfy. W związku z tym kryształy o symetrii regularnej określono jako Fazę α , a o symetrii trygonalnej jako Fazę β .



Rysunek 23. Mapa form γ -CD-MOF-u otrzymywanych w zależności od rozpuszczalnika krystalizacyjnego, czasu, temperatury i ciśnienia.

Struktury faz α i β są bardzo podobne w kontekście układu porów. Niewielkie rozbieżności wynikają z konformacji zaadoptowanej przez cząsteczki γ -CD, która w Fazie β łamie symetrię osi czterokrotnej. Niemniej różnica w konformacji γ -CD pomiędzy oboma fazami jest bardzo subtelna. W rezultacie w Fazie β kanały w strukturze nie są do siebie ułożone prostopadle jak w Fazie α , ale są zorientowane pod kątem 87.96° . Co więcej, sieć R Fazy β może być traktowana jako zniekształcona regularna Faza α , ponieważ regularną sieć Bravais przestrzennie centrowaną można w łatwy sposób powiązać z odpowiadającą jej siecią R .



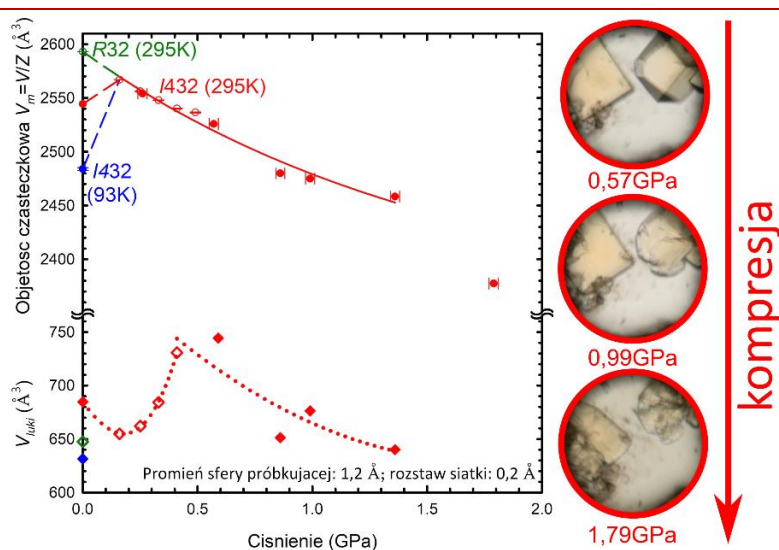
Rysunek 24. Struktura krystaliczna faz α (a) i β (b) γ -CD-MOF oraz nałożenie cząsteczek γ -CD (c) obecnych w obu fazach (Faza α - kolor pomarańczowy, Faza β - zielony). W części (c) kationy potasu (fioletowe) wybrane jako punkty odniesienia zaznaczono na żółto.

Obserwowaną różnicę w symetrii przyjętej przez kryształy γ -CD-MOF w tych samych warunkach temperatury i ciśnienia, ale w obecności różnych rozpuszczalników, powiązano z kinetyką adsorpcji cząsteczek gościa. W przypadku, gdy to MeOH i H_2O były obecne, ich małe cząsteczki szybciej przenikały do porów, wypełniając je równomiernie i rozciągając cząsteczki γ -CD, co skutkowało przyjęciem przez kryształy symetrii grupy przestrzennej $I432$. W przypadku i -PrOH i wody transport był wolniejszy, co prowadziło do mniej wypełnionych porów, umożliwiając zniekształcenie konformacyjne cząsteczek γ -CD. Niemniej, po pewnym czasie (ok. 12 dni) gdy umożliwiona była stała wymiana cząsteczek gościa, zaobserwowano pełniejsze wypełnienie porów, takie jak w przypadku użycia MeOH, a symetria kryształu wzrosła.

Co ciekawe, zachowanie kryształów Fazy α γ -CD-MOF otrzymanych w obecności MeOH/wody i i -PrOH/wody podczas chłodzenia różni się. W pierwszym przypadku Faza α jest stabilna do 200 K, podczas gdy w drugim następuje przemiana fazowa z powrotem do Fazy β w temperaturze 245 K. Możliwe, że kontrakcja termiczna struktur wymusza wypychanie

większych cząsteczek *i*-PrOH z porów oraz że w temperaturze 245 K dalsza wymiana gości jest uniemożliwiona przez zamarzanie roztworu macierzystego (zawierającego wodę) otaczającego kryształ.

W przypadku warunków wysokiego ciśnienia to Faza α jest formą preferowaną. Podobnie jak w przypadku kryształów w temperaturze pokojowej i 0,1 MPa, związane jest to z wysokim stopniem wypełnienia porów, dodatkowo promowanym przez wysokie ciśnienie. Jest to szczególnie widoczne w początkowym wzroście objętości komórki elementarnej (Rysunek 25). Wzrost ciśnienia z 0.1 MPa do 1,76(2) GPa nie powoduje zmian w symetrii kryształu, lecz wywołuje jego stopniowe roztwarzanie aż do całkowitego zaniku (przy czym ciśnienie całkowitego rozpuszczenia γ -CD-MOF, jednoznacznego z destrukcją tego materiału, zależy od wielkości próbki i stężenia roztworu). Takie zachowanie jest niezwykle, ponieważ dla większości substancji ich rozpuszczalność maleje wraz ze wzrostem ciśnienia. Co ciekawe, podobną tendencję zaobserwowano dla kryształów α -cyklodekstryny (Granero-García *et al.*, 2012). Zachowanie γ -CD-MOF pod wysokim ciśnieniem można porównać do wywołanego ciśnieniem topnienia lodu I_h , w przypadku, którego objętość fazy stałej jest większa niż objętość ciekłej wody, co sprzyja topnieniu przy kompresji. Analogiczny mechanizm można zaproponować dla γ -CD-MOF, gdzie mniejszą objętość układu (preferowaną pod wysokim ciśnieniu) osiąga się, gdy izolowane cząsteczki γ -CD są silnie solwatowane przez cząsteczki PTM, prowadząc do rozpuszczenia MOF-u. Wydaje się również, że charakter i rozmiar cząsteczek przenikających pory nie jest bez znaczenia. Małe cząsteczki łatwiej wnikają do wnętrza struktury, ułatwiając wywołane ciśnieniem rozpuszczanie.



Rysunek 25. Zmiany objętości cząsteczkowej i objętości luk w γ -CD-MOF w funkcji wzrastającego ciśnienia. Po prawej stronie wykresu pokazano zmiany w wyglądzie kryształu pod wpływem kompresji.

Próby rekrytalizacji kryształu γ -CD-MOF na drodze dalszego zwiększania ciśnienia były bezskuteczne, jednak krytalizacja nastąpiła, gdy ciśnienie zostało obniżone. Ta interesująca właściwość prostej rekonstrukcji struktury porowatej jest wyjątkowa w porównaniu z innymi MOF-ami, które zazwyczaj wymagają obecności innych cząsteczek pełniących rolę matrycy podtrzymującej strukturę podczas procesu krytalizacji (Hu *et al.*, 2019). W przypadku γ -CD-MOF-u elementy budulcowe porów, cząsteczki γ -CD, same posiadają otwory, co eliminuje potrzebę matrycy i ułatwia tworzenie struktury porowatej. Własność ta ułatwiła otrzymanie kryształów do eksperymentów wysokociśnieniowych o odpowiedniej jakości. Kryształy próbki otrzymane w warunkach temperatury pokojowej i ciśnienia atmosferycznego, które poddano bezpośredniej kompresji, z zastosowaniem fluorinertu, MeOH lub EtOH jako PTM, wykazywały bardzo słabą dyfrakcję, utrudniając rozwiązanie struktury krytalicznej i dalsze badania. Jedynie, gdy próbkę rekrytalizowano wewnątrz komory DAC, a następnie poddano ją kompresji, możliwe było zebranie danych dyfrakcyjnych o wystarczającej jakości (przynajmniej do momentu, gdy próbka uległa znaczącemu zmniejszeniu na skutek rozpuszczania wywołanego ciśnieniem).

4.3.6. Wnioski

Przeprowadzone badania materiałów krytalicznych o złożonym składzie chemicznym (kryształów wieloskładnikowych i MOM-ów typu gość-gospodarz) w zmiennych warunkach temperatury i ciśnienia doprowadziły do nowych odkryć poszerzających aktualny stan wiedzy na temat ich powstawania i zależności między składem, strukturą i właściwość. W szczególności stwierdzono, że:

Oдноśnie kokryształów wykazujących NLC i NTE

- Kokryształy zbudowane z konformacyjnie sztywnych koformerów, które agregują tworząc motyw *stojaka na wino*, mogą wykazywać NLC porównywalną z tą obserwowaną w materiałach traktowanych jako punkt odniesienia.
- Zaletą kokryształów NLC jest eliminacja centrów metalicznych, które mogą ograniczać deformację motywu *stojaka na wino*, wpływając niekorzystnie na skalę NLC i zakres ciśnienia, w którym jest ona obserwowana. Ponadto, mogą być one łatwo syntetyzowane w sposób przyjazny dla środowiska z mniej toksycznych i tańszych związków w porównaniu do materiałów tradycyjnie kojarzonych ze znaczącą NLC.
- Siła efektów NLC/NTE w kokryształach w których występuje motyw *stojaka na wino* może być kontrolowana poprzez zastąpienie jednego z koformerów związkiem, o

zbliżonej strukturze cząsteczkowej, w której jednak występują atomy/grupy funkcyjne które mogą stanowić większą zawadę steryczną. Obecność takiej zawady, utrudnia deformację motywu *stojaka na wino*, co negatywnie wpływa na siłę NLC i NTE.

Oдноśnie wymuszonego ciśnieniem przeniesienia protonu w kokryształach

- Między ΔpK_a koformerów w kokryształach kwas-zasada Brønsteda-Lowry'ego a ciśnieniem wymagany do wywołania transferu protonu i przekształcenia go w sól, występuje odwrotna zależność. Chociaż obecnie ograniczona liczba danych utrudnia ustalenie dokładnego związku, przedstawiona zależność ciśnienia transferu protonów od ΔpK_a może być wykorzystana do oszacowania warunków, jakie powinny być wystarczające do wywołania przemiany kokryształu w sól.

Oдноśnie badań hydratów

- Skłonność danego związku do tworzenia hydratów może być oceniona z wykorzystaniem FIM, gdzie niezdolność do utworzenia sieci oddziaływań spełniającej preferowany krajobraz kontaktów międzycząsteczkowych w kryształach bezwodnych może być powiązana z tendencją związku do krystalizacji w postaci uwodnionej.
- Obecność cząsteczek wody ma negatywny wpływ na stabilność ciśnieniową form krystalicznych SMX. Preferencja formy bezwodnej SMX I nad uwodnioną w warunkach wysokiego ciśnienia związana jest z różnicą w gęstość kryształów, która jest korzystniejsza (wyższa) w przypadku formy bezwodnej. Pomimo nieco wyższej zgodności utworzonej sieci oddziaływań z FIM w kryształach $SMX \cdot 0,5H_2O$, włączenie wody prowadzi do wzrostu wartości Z' i zmniejszenia gęstości kryształu, co prowadzi do ich spontanicznej rekrystalizacji do formy SMX I pod wysokim ciśnieniem. Kiedy rekrystalizacja nie jest możliwa, osiągnięcie wyższej gęstości w hemihydracie następuje na drodze przemiany fazowej. Tymczasem, SMX I jest stabilny i nie ulega przejściu fazowemu w podobnym zakresie ciśnień.

Oдноśnie MOM-ów typu gość-gospodarz

- Obserwowana hierarchia selektywności sql-1-Co-NCS względem związków aromatycznych C_8 może być powiązana z oddziaływaniami gość- gospodarz, na które wpływa kształt cząsteczki gościa i jej dopasowanie do otworów siatki **sql**. Najwyższa selektywność obserwowana dla OX jest związana z tworzeniem dodatkowych

kontaktów C–H $\cdots\pi$ przez jego cząsteczki oraz bliskim położeniem względem szkieletu sql-1-Co-NCS.

- Kształt cząsteczek izomerów ksylenu wpływa na symetrię kryształów załadowanych gośćmi. PX, posiadający najdłuższe cząsteczki, indukuje przejście do fazy otwartej o symetrii jednoskośnej, podczas gdy adsorpcja MX i OX prowadzi do faz otwartych o symetrii tetragonalnej.
- Adsorpcja cząsteczek związków aromatycznych C₈ prowadzi do zwiększenia odległości międzywarstwowej między siatkami **sql**, znaczącego dla izomerów ksylenu i mniej zauważalnego w przypadku etylobenzenu (EB). Różnicę można powiązać z liczbą cząsteczek gości przypadających na jednostkę formalną, równą cztery dla ksylenów i dwa dla fazy załadowanej EB, oraz ich położeniem względem siatki **sql**.
- Fazy załadowane ksylenami wykazują różną odpowiedź na obniżenie temperatury, przy czym kryształy o symetrii tetragonalnej ulegają przemianie fazowej do niższej, jednoskośnej symetrii, czemu towarzyszy transformacja pojedynczych kryształów próbki w bliźniaki czterodomenowe. Podatność na przemiany fazowe jest związana z warstwową naturą sql-1-Co-NCS, gdzie w fazach z zaadsorbowanymi cząsteczkami gościa, siatki **sql** są dodatkowo rozdzielone warstwą cząsteczek ksylenów, co ułatwia ich ruch względem siebie.
- Różnica w symetrii form niskotemperaturowych faz załadowanych MX i OX, które są izostrukuralne w warunkach temperatury pokojowej i ciśnienia atmosferycznego, nie może być jednoznacznie wyjaśniona, ponieważ ułożenie pozycji cząsteczek gościa w tetragonalnych odmianach polimorficznych nie było możliwe. Jednakże sposób, w jaki cząsteczki MX i OX są zorientowane w siatce **sql**, może być jednym z czynników warunkujących symetrię w 100 K.
- Poddanie kryształów sql-1-Co-NCS·4OX działaniu wysokiego ciśnienia (>0,1 GPa) w obecności OX nie doprowadziło do dalszego rozszerzenia struktury i zwiększenia odległości międzywarstwowej.
- Wraz z wzrastającym ciśnieniem objętość kryształu sql-1-Co-NCS·4OX zmniejsza się monotonicznie, i towarzyszy temu ewakuacja cząsteczek gościa i częściowe załamanie struktury (bez zmiany symetrii). Jednakże, nawet przy ciśnieniu około 1 GPa niektóre cząsteczki OX pozostają w strukturze, zapobiegając całkowitej przemianie do fazy zamkniętej.

- Na podstawie analizy gęstości elektronowej maskowanej podczas udokładniania struktur oraz zmian objętości luk, zaproponowano istnienie dwóch pośrednich faz wysokociśnieniowych γ -1-Co-NCS załadowanego cząsteczkami OX: fazy Ia załadowanej w połowie, oraz fazy Ib praktycznie pozbawionej gościa. Co istotne, obie fazy zachowują symetrię grupy przestrzennej $I4/mmm$.
- γ -CD-MOF może przyjmować symetrię układu regularnego lub trygonalnego w zależności od rodzaju cząsteczek gościa, przy czym Faza α (regularna) jest związana z wyższym stopniem wypełnienia otworów cyklodekstryny
- γ -CD-MOF przyjmuje symetrię układu trygonalnego (Faza β) w obecności większych cząsteczek *i*-PrOH, oraz symetrię układu regularnego, gdy do krystalizacji użyto MeOH.
- Faza β przekształca się w Fazę α w obecności roztworu macierzystego zawierającego *i*-PrOH i H₂O wraz z upływem czasu, jednak transformacja ta ulega odwróceniu po schłodzeniu kryształów do 245 K. Obie przemiany można powiązać z procesem wymiany cząsteczek gościa, która jest wolniejsza w przypadku większych cząsteczek *i*-PrOH niż w przypadku mniejszych cząsteczek MeOH, oraz która zostaje zahamowana w niskiej temperaturze, gdy woda w roztworze macierzystym zamarza. Tymczasem kryształ Fazy α w obecności roztworu MeOH i H₂O nie zmienia swojej symetrii w wyniku schłodzenia do 200 K.
- W zastosowanych warunkach eksperymentalnych Faza α jest preferowaną formą γ -CD-MOF pod wysokim ciśnieniem (przynajmniej do ciśnienia całkowitego rozтворzenia kryształu).
- Kryształy γ -CD-MOF zachowują się nietypowo i ulegają odwracalnemu rozpuszczaniu (które jest równoznaczne z destrukcją MOM-u) pod wpływem ciśnienia. Odwrócony trend rozpuszczalności został powiązany z wyższą gęstością układu osiągniętą dzięki wysokiemu stopniowi solwatacji izolowanych cząsteczek γ -CD. Z kolei zdolność do łatwej resyntezy może być wyjaśniona cykliczną strukturą cząsteczek γ -CD, które pełnią rolę elementów budulcowych porowatych kanałów w γ -CD-MOF. Ponieważ elementy te posiadają otwory jeszcze przed powstaniem MOF-u, porowata struktura γ -CD-MOF uzyskana być może na drodze prostej agregację molekularnej bez konieczności zastosowania cząsteczek matrycowych.

4.3.7. Literatura

- Aaltonen, J., Allesø, M., Mirza, S., Koradia, V., Gordon, K.C., Rantanen, J., 2009. Solid Form Screening – A Review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Special Issue: Solid State and Solid Dosage Forms 71, 23–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.07.014>
- Aitipamula, S., Banerjee, R., Bansal, A.K., Biradha, K., Cheney, M.L., Choudhury, A.R., Desiraju, G.R., Dikundwar, A.G., Dubey, R., Duggirala, N., Ghogale, P.P., Ghosh, S., Goswami, P.K., Goud, N.R., Jetti, R.R.K.R., Karpinski, P., Kaushik, P., Kumar, D., Kumar, V., Moulton, B., Mukherjee, A., Mukherjee, G., Myerson, A.S., Puri, V., Ramanan, A., Rajamannar, T., Reddy, C.M., Rodriguez-Hornedo, N., Rogers, R.D., Row, T.N.G., Sanphui, P., Shan, N., Shete, G., Singh, A., Sun, C.C., Swift, J.A., Thaimattam, R., Thakur, T.S., Kumar Thaper, R., Thomas, S.P., Tothadi, S., Vangala, V.R., Variankaval, N., Vishweshwar, P., Weyna, D.R., Zaworotko, M.J., 2012. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? *Crystal Growth & Design* 12, 2147–2152. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>
- Ajiboye, A.R., Abdullah-Arshah, R., Qin, H., Isah-Kebbe, H., 2015. Evaluating the Effect of Dataset Size on Predictive Model Using Supervised Learning Technique. *ijsecs* 1, 75–84. <https://doi.org/10.15282/ijsecs.1.2015.6.0006>
- Akhtaruzzaman, Khan, S., Dutta, B., Kannan, T.S., Kumar Kole, G., Hedayetullah Mir, M., 2023. Cocrystals for Photochemical Solid-State Reactions: An Account on Crystal Engineering Perspective. *Coordination Chemistry Reviews* 483, 215095. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215095>
- Al Rahal, O., Kariuki, B.M., Hughes, C.E., Williams, P.A., Xu, X., Gaisford, S., Iuga, D., Harris, K.D.M., 2023. Unraveling the Complex Solid-State Phase Transition Behavior of 1-Iodoadamantane, a Material for Which Ostensibly Identical Crystals Undergo Different Transformation Pathways. *Crystal Growth & Design* 23, 3820–3833. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.3c00223>
- Alsubaie, M., Aljohani, M., Erxleben, A., McArdle, P., 2018. Cocrystal Forms of the BCS Class IV Drug Sulfamethoxazole. *Crystal Growth & Design* 18, 3902–3912. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00216>
- Bajpai, A., Scott, H.S., Pham, T., Chen, K.-J., Space, B., Lusi, M., Perry, M.L., Zaworotko, M.J., 2016. Towards an Understanding of the Propensity for Crystalline Hydrate Formation by Molecular Compounds. *IUCrJ* 3, 430–439. <https://doi.org/10.1107/S2052252516015633>
- Barman, Debasish, Annadhasan, M., Bidkar, A.P., Rajamalli, P., Barman, Debika, Ghosh, S.S., Chandrasekar, R., Iyer, P.K., 2023. Highly Efficient Color-Tunable Organic Co-Crystals Unveiling Polymorphism, Isomerism, Delayed Fluorescence for Optical Waveguides and Cell-Imaging. *Nat Commun* 14, 6648. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42017-8>
- Bates, M., Lunt, R.R., 2017. Organic Salt Photovoltaics. *Sustainable Energy Fuels* 1, 955–968. <https://doi.org/10.1039/C7SE00142H>
- Baughman, R.H., Stafström, S., Cui, C., Dantas, S.O., 1998. Materials with Negative Compressibilities in One or More Dimensions. *Science* 279, 1522–1524. <https://doi.org/10.1126/science.279.5356.1522>

- Berry, D.J., Steed, J.W., 2017. Pharmaceutical Cocrystals, Salts and Multicomponent Systems; Intermolecular Interactions and Property-Based Design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Engineering of pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advances and Challenges 117, 3–24. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.003>
- Bettinetti, G.P., Giordano, F., Lamanna, A., Giuseppetti, G., Tadini, C., 1982. Solid-State Molecular Arrangements of Sulfamethoxazole $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ - The Crystal Structure of 2 Polymorphs. *Cryst. Struct. Commun.* 11, 821–828.
- Bhatia, A., Chopra, S., Nagpal, K., Deb, P.K., Tekade, M., Tekade, R.K., 2018. Chapter 2 - Polymorphism and its Implications in Pharmaceutical Product Development, in: Tekade, R.K. (Ed.), *Dosage Form Design Parameters*, *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research*. Academic Press, pp. 31–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00002-6>
- Bolla, G., Sarma, B., Nangia, A.K., 2022. Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals in the Discovery and Development of Improved Drugs. *Chem. Rev.* 122, 11514–11603. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00987>
- Borisov, S.V., Podberezskaya, N.V., 2012. X-Ray Diffraction Analysis: A Brief History and Achievements of the First Century. *J Struct Chem* 53, 1–3. <https://doi.org/10.1134/S0022476612070013>
- Boutin, A., Coudert, F.-X., Springuel-Huet, M.-A., Neimark, A.V., Férey, G., Fuchs, A.H., 2010. The Behavior of Flexible MIL-53(Al) upon CH_4 and CO_2 Adsorption. *J. Phys. Chem. C* 114, 22237–22244. <https://doi.org/10.1021/jp108710h>
- Bowes, K.F., Ferguson, G., Lough, A.J., Glidewell, C., 2003. Salts of Maleic and Fumaric Acids with Organic Polyamines: Comparison of Isomeric Acids as Building Blocks in Supramolecular Chemistry. *Acta Cryst B* 59, 100–117. <https://doi.org/10.1107/S0108768102020219>
- Braga, D., Casali, L., Grepioni, F., 2022. The Relevance of Crystal Forms in the Pharmaceutical Field: Sword of Damocles or Innovation Tools? *International Journal of Molecular Sciences* 23, 9013. <https://doi.org/10.3390/ijms23169013>
- Braga, D., Dichiarante, E., Palladino, G., Grepioni, F., Chierotti, M.R., Gobetto, R., Pellegrino, L., 2010. Remarkable Reversal of Melting Point Alternation by Cocrystallization. *CrystEngComm* 12, 3534–3536. <https://doi.org/10.1039/C0CE00253D>
- Braun, D.E., 2019. Experimental and Computational Approaches to Rationalise Multicomponent Supramolecular Assemblies: Dapsone Monosolvates. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 21, 17288–17305. <https://doi.org/10.1039/C9CP02572C>
- Braun, D.E., Griesser, U.J., 2016. Why Do Hydrates (Solvates) Form in Small Neutral Organic Molecules? Exploring the Crystal Form Landscapes of the Alkaloids Brucine and Strychnine. *Crystal Growth & Design* 16, 6405–6418. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01078>
- Bruker AXS Inc., 2017. APEX3 v.2017.3-0.
- Bucior, B.J., Rosen, A.S., Haranczyk, M., Yao, Z., Ziebel, M.E., Farha, O.K., Hupp, J.T., Siepmann, J.I., Aspuru-Guzik, A., Snurr, R.Q., 2019. Identification Schemes for Metal–Organic Frameworks To Enable Rapid Search and Cheminformatics Analysis. *Crystal Growth & Design* 19, 6682–6697. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01050>

- Bureekaew, S., Shimomura, S., Kitagawa, S., 2008. Chemistry and Application of Flexible Porous Coordination Polymers. *Sci Technol Adv Mater* 9, 014108. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/9/1/014108>
- Cairns, A.B., Catafesta, J., Levelut, C., Rouquette, J., van der Lee, A., Peters, L., Thompson, A.L., Dmitriev, V., Haines, J., Goodwin, A.L., 2013. Giant Negative Linear Compressibility in Zinc Dicyanoaurate. *Nat. Mater.* 12, 212–216. <https://doi.org/10.1038/nmat3551>
- Cairns, A.B., Goodwin, A.L., 2015. Negative Linear Compressibility. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17, 20449–20465. <https://doi.org/10.1039/C5CP00442J>
- Cametti, G., Armbruster, T., Nagashima, M., 2016. Thermal Stability of Barrerite and Na-Exchanged Barrerite: An *in situ* Single Crystal X-ray Diffraction Study Under Dry Conditions. *Microporous and Mesoporous Materials* 236, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2016.08.023>
- Casati, N., Macchi, P., Sironi, A., 2009. Hydrogen Migration in Oxalic Acid Di-hydrate at High Pressure? *Chem. Commun.* 2679–2681. <https://doi.org/10.1039/B823458B>
- Censi, R., Di Martino, P., 2015. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. *Molecules* 20, 18759–18776. <https://doi.org/10.3390/molecules201018759>
- Chapman, K.W., Halder, G.J., Chupas, P.J., 2008. Guest-Dependent High Pressure Phenomena in a Nanoporous Metal–Organic Framework Material. *J. Am. Chem. Soc.* 130, 10524–10526. <https://doi.org/10.1021/ja804079z>
- Chen, J., Shen, K., Li, Y., 2017. Greening the Processes of Metal–Organic Framework Synthesis and their Use in Sustainable Catalysis. *ChemSusChem* 10, 3165–3187. <https://doi.org/10.1002/cssc.201700748>
- Cheney, M.L., McManus, G.J., Perman, J.A., Wang, Z., Zaworotko, M.J., 2007. The Role of Cocrystals in Solid-State Synthesis: Cocrystal-Controlled Solid-State Synthesis of Imides. *Crystal Growth & Design* 7, 616–617. <https://doi.org/10.1021/cg0701729>
- Childs, S.L., Stahly, G.P., Park, A., 2007. The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State. *Mol. Pharmaceutics* 4, 323–338. <https://doi.org/10.1021/mp0601345>
- Chinnasamy, R., Munjal, B., Suryanarayanan, R., Peedikakkal, A.M.P., Mishra, M.K., Ghosh, S., 2022. Pressure and Temperature Induced Dual Responsive Molecular Crystals: Effect of Polymorphism. *Crystal Growth & Design* 22, 615–624. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c01155>
- Cliffe, M.J., Goodwin, A.L., 2012. PASCAL: A Principal Axis Strain Calculator for Thermal Expansion and Compressibility Determination. *J Appl Cryst* 45, 1321–1329. <https://doi.org/10.1107/S0021889812043026>
- Collings, I.E., Bykova, E., Bykov, M., Petitgirard, S., Hanfland, M., Paliwoda, D., Dubrovinsky, L., Dubrovinskaia, N., 2016. Neon-Bearing Ammonium Metal Formates: Formation and Behaviour under Pressure. *ChemPhysChem* 17, 3369–3372. <https://doi.org/10.1002/cphc.201600854>
- Cook, T.R., Zheng, Y.-R., Stang, P.J., 2013. Metal–Organic Frameworks and Self-Assembled Supramolecular Coordination Complexes: Comparing and Contrasting the Design, Synthesis, and Functionality of Metal–Organic Materials. *Chem. Rev.* 113, 734–777. <https://doi.org/10.1021/cr3002824>

- Crawford, A.W., Groeneman, R.H., Unruh, D.K., Hutchins, K.M., 2019. Cooling-Rate Dependent Single-Crystal-to-Single-Crystal Phase Transition in an Organic Co-crystal. *Chem. Commun.* 55, 3258–3261. <https://doi.org/10.1039/C9CC00836E>
- Cruz-Cabeza, A.J., 2012. Acid-Base Crystalline Complexes and the pKa Rule. *CrystEngComm* 14, 6362–6365. <https://doi.org/10.1039/C2CE26055G>
- Cruz-Cabeza, A.J., Lusi, M., Wheatcroft, H.P., Bond, A.D., 2022. The Role of Solvation in Proton Transfer Reactions: Implications for Predicting Salt/Co-crystal Formation Using the ΔpK_a Rule. *Faraday Discuss.* 235, 446–466. <https://doi.org/10.1039/D1FD00081K>
- Deo, N., Tiwari, R.K., Singh, T.P., 1980. Crystallization and X-Ray Crystal Data of Sulfonamides. *J. Sci. Res.* 2, 137.
- Desiraju, G.R., 1995. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English* 34, 2311–2327. <https://doi.org/10.1002/anie.199523111>
- Desiraju, G.R., 1991. Hydration in Organic Crystals: Prediction from Molecular Structure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 426–428. <https://doi.org/10.1039/C39910000426>
- Ding, X., K. Unruh, D., H. Groeneman, R., M. Hutchins, K., 2020. Controlling Thermal Expansion Within Mixed Cocrystals by Tuning Molecular Motion Capability. *Chemical Science* 11, 7701–7707. <https://doi.org/10.1039/D0SC02795B>
- Dittrich, B., 2021. On Modelling Disordered Crystal Structures Through Restraints from Molecule-in-Cluster Computations, and Distinguishing Static and Dynamic Disorder. *IUCrJ* 8, 305–318. <https://doi.org/10.1107/S2052252521000531>
- Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Puschmann, H., 2009. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Crystallogr.* 42, 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
- Duan, J., Jin, W., Kitagawa, S., 2017. Water-Resistant Porous Coordination Polymers for Gas Separation. *Coordination Chemistry Reviews* 332, 48–74. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.11.004>
- Duggirala, N.K., Perry, M.L., Almarsson, Ö., Zaworotko, M.J., 2015. Pharmaceutical Cocrystals: Along the Path to Improved Medicines. *Chem. Commun.* 52, 640–655. <https://doi.org/10.1039/C5CC08216A>
- El-Sewify, I.M., Ma, S., 2024. Recent Development of Metal–Organic Frameworks for Water Purification. *Langmuir* 40, 5060–5076. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c03818>
- Ewald, P.P., 1962. Laue’s Discovery of X-ray Diffraction by Crystals, in: Ewald, P.P. (Ed.), *Fifty Years of X-Ray Diffraction: Dedicated to the International Union of Crystallography on the Occasion of the Commemoration Meeting in Munich July 1962*. Springer US, Boston, MA, pp. 31–56. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9961-6_4
- Fabbiani, F.P.A., Allan, D.R., David, W.I.F., Moggach, S.A., Parsons, S., Pulham, C.R., 2004. High-Pressure Recrystallisation—A Route to New Polymorphs and Solvates. *CrystEngComm* 6, 504–511. <https://doi.org/10.1039/B406631F>
- Fabbiani, F.P.A., Allan, D.R., Parsons, S., Pulham, C.R., 2005. An Exploration of the Polymorphism of Piracetam Using High Pressure. *CrystEngComm* 7, 179–186. <https://doi.org/10.1039/B418976K>

- Fabbiani, F.P.A., Buth, G., Leventis, D.C., Cruz-Cabeza, A.J., 2014. Pharmaceutical Hydrates Under Ambient Conditions From High-Pressure Seeds: A Case Study of GABA Monohydrate. *Chem. Commun.* 50, 1817–1819. <https://doi.org/10.1039/C3CC48466A>
- Fang, J., Fu, Z., Chen, X., Liu, Y., Chen, F., Wang, Y., Li, H., Yusran, Y., Wang, K., Valtchev, V., Qiu, S., Zou, B., Fang, Q., 2023. Piezochromism in Dynamic Three-Dimensional Covalent Organic Frameworks. *Angewandte Chemie International Edition* 62, e202304234. <https://doi.org/10.1002/anie.202304234>
- FDA, 2018. Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry.
- Flick, A.C., Ding, H.X., Leverett, C.A., Kyne, R.E., Liu, K.K.-C., Fink, S.J., O'Donnell, C.J., 2016. Synthetic Approaches to the 2014 New Drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 24, 1937–1980. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.03.004>
- Friedrich, W., Knipping, P., Laue, M. von, 1912. Interferenz-Erscheinungen bei Röntgenstrahlen, Sonderabdr. ed. Verl. der Königlich Bayer. Akad. der Wiss., München.
- Funnell, N.P., Allan, D.R., Maloney, A.G.P., Smith, R.I., Wilson, C.J.G., Parsons, S., 2021. Suppression of isotopic polymorphism. *CrystEngComm* 23, 769–776. <https://doi.org/10.1039/D0CE01636E>
- Gadipelly, C., Pérez-González, A., Yadav, G.D., Ortiz, I., Ibáñez, R., Rathod, V.K., Marathe, K.V., 2014. Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse. *Ind. Eng. Chem. Res.* 53, 11571–11592. <https://doi.org/10.1021/ie501210j>
- Gerthoffer, M.C., Xu, B., Wu, S., Cox, J., Huss, S., Oburn, S.M., Lopez, S.A., Crespi, V.H., Badding, J.V., Elacqua, E., 2022. Mechanistic Insights into the Pressure-Induced Polymerization of Aryl/Perfluoroaryl Co-crystals. *Polym. Chem.* 13, 1359–1368. <https://doi.org/10.1039/D1PY01387D>
- Gift, A.D., Luner, P.E., Luedeman, L., Taylor, L.S., 2009. Manipulating Hydrate Formation During High Shear Wet Granulation Using Polymeric Excipients. *J Pharm Sci* 98, 4670–4683. <https://doi.org/10.1002/jps.21763>
- Giuseppetti, G., Tadini, C., Bettinetti, G.P., Giordano, F., La Manna, A., 1980. The Crystal Structure of a Sulfamethoxazole-Trimethoprim 1:1 Molecular Compound. *Farm Ed Sci.* 35, 138–151.
- Gonzaga, E.V., Viana, A.L.M., Viana, O.M.M.S., Doriguetto, A.C., 2016. Solid-State Phase Transition Mechanism and Physical–Chemical Study of the Crystal Forms of Monosodium Alendronate: Trihydrate versus Anhydrate. *Crystal Growth & Design* 16, 6891–6902. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01064>
- Goodwin, A.L., Calleja, M., Conterio, M.J., Dove, M.T., Evans, J.S.O., Keen, D.A., Peters, L., Tucker, M.G., 2008. Colossal Positive and Negative Thermal Expansion in the Framework Material $\text{Ag}_3[\text{Co}(\text{CN})_6]$. *Science* 319, 794–797. <https://doi.org/10.1126/science.1151442>
- Graham, A.J., Allan, D.R., Muszkiewicz, A., Morrison, C.A., Moggach, S.A., 2011. The Effect of High Pressure on MOF-5: Guest-Induced Modification of Pore Size and Content at High Pressure. *Angewandte Chemie International Edition* 50, 11138–11141. <https://doi.org/10.1002/anie.201104285>

- Graham, A.J., Banu, A.-M., Dueren, T., Greenaway, A., McKellar, S.C., Mowat, J.P.S., Ward, K., Wright, P.A., Moggach, S.A., 2014. Stabilization of Scandium Terephthalate MOFs against Reversible Amorphization and Structural Phase Transition by Guest Uptake at Extreme Pressure. *Journal of the American Chemical Society* 136, 8606–8613. <https://doi.org/10.1021/ja411934f>
- Granero-García, R., J. Lahoz, F., Paulmann, C., Saouane, S., A. Fabbiani, F.P., 2012. A Novel Hydrate of α -Cyclodextrin Crystallised Under High-Pressure Conditions. *CrystEngComm* 14, 8664–8670. <https://doi.org/10.1039/C2CE26362A>
- Grobler, I., Smith, V.J., Bhatt, P.M., Herbert, S.A., Barbour, L.J., 2013. Tunable Anisotropic Thermal Expansion of a Porous Zinc(II) Metal–Organic Framework. *J. Am. Chem. Soc.* 135, 6411–6414. <https://doi.org/10.1021/ja401671p>
- Groom, C.R., Bruno, I.J., Lightfoot, M.P., Ward, S.C., 2016. The Cambridge Structural Database. *Acta Cryst B* 72, 171–179. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>
- Han, S., Lee, B.G., Lim, D.-W., Kim, J., 2024. Machine Learning-Based Prediction of Proton Conductivity in Metal–Organic Frameworks. *Chem. Mater.* 36, 11280–11287. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.4c02368>
- Hansuld, E.M., Briens, L., 2014. A Review of Monitoring Methods for Pharmaceutical Wet Granulation. *International Journal of Pharmaceutics* 472, 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.027>
- Hilfiker, R., Raumer, M. von, 2019. Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development. John Wiley & Sons.
- Horiuchi, S., Kumai, R., Tokura, Y., 2013. High-Temperature and Pressure-Induced Ferroelectricity in Hydrogen-Bonded Supramolecular Crystals of Anilic Acids and 2,3-Di(2-pyridinyl)pyrazine. *J. Am. Chem. Soc.* 135, 4492–4500. <https://doi.org/10.1021/ja400318v>
- Hou, Q.-F., Ye, L., Jiang, S.-M., 2007. *N,N'*-Bis(4-pyridylmethylene)benzene-1,4-diamine. *Acta Crystallogr E Struct Rep Online* 63, o939–o940. <https://doi.org/10.1107/S1600536807002978>
- Hu, M.-L., Masoomi, M.Y., Morsali, A., 2019. Template Strategies with MOFs. *Coordination Chemistry Reviews* 387, 415–435. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.021>
- Infantes, L., Fábíán, L., Motherwell, W.D.S., 2006. Organic Crystal Hydrates: What Are the Important Factors for Formation? *CrystEngComm* 9, 65–71. <https://doi.org/10.1039/B612529H>
- Janczak, J., Śledź, M., Kubiak, R., 2003. Catalytic Trimerization of 2- and 4-Cyanopyridine Isomers to the Triazine Derivatives in the Presence of Magnesium Phthalocyanine. *Journal of Molecular Structure* 659, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2003.07.008>
- Ji, G.-J., Xiang, T., Zhou, X.-Q., Chen, L., Zhang, Z.-H., Lu, B.-B., Zhou, X.-J., 2022. Molecular Dynamics Simulation of Adsorption and Separation of Xylene Isomers by Cu-HKUST-1. *RSC Adv.* 12, 35290–35299. <https://doi.org/10.1039/D2RA06873G>
- Johnstone, R.D.L., Lennie, A.R., Parker, S.F., Parsons, S., Pidcock, E., Richardson, P.R., Warren, J.E., Wood, P.A., 2010. High-Pressure Polymorphism in Salicylamide. *CrystEngComm* 12, 1065–1078. <https://doi.org/10.1039/B921288D>

- Johnstone, R.D.L., Lennie, A.R., Parsons, S., Pidcock, E., Warren, J.E., 2009. Comparison of the Effects of Pressure on Three Layered Hydrates: A Partially Successful Attempt to Predict a High-Pressure Phase Transition. *Acta Cryst B* 65, 731–748. <https://doi.org/10.1107/S0108768109039469>
- Jurczak, E., Mazurek, A.H., Szeleszczuk, Ł., Pisklak, D.M., Zielińska-Pisklak, M., 2020. Pharmaceutical Hydrates Analysis—Overview of Methods and Recent Advances. *Pharmaceutics* 12, 959. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100959>
- Katrusiak, A., 2019. Lab in a DAC – High-Pressure Crystal Chemistry in a Diamond-Anvil Cell. *Acta Cryst B* 75, 918–926. <https://doi.org/10.1107/S2052520619013246>
- Katrusiak, A., 2008. High-Pressure Crystallography. *Acta Cryst A* 64, 135–148. <https://doi.org/10.1107/S0108767307061181>
- Kavanagh, O.N., 2024. An Analysis of Multidrug Multicomponent Crystals as Tools for Drug Development. *Journal of Controlled Release* 369, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.03.034>
- Keeler, J., Wothers, P., 2013. *Chemical Structure and Reactivity: An Integrated Approach*. OUP Oxford.
- Khankari, R.K., Grant, D.J.W., 1995. Pharmaceutical Hydrates. *Thermochimica Acta, Pharmaceuticals and Thermal Analysis* 248, 61–79. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(94\)01952-D](https://doi.org/10.1016/0040-6031(94)01952-D)
- Kiang, Y. -H., Cheung, E., Stephens, P.W., Nagapudi, K., 2014. Structural Studies of a Non-Stoichiometric Channel Hydrate Using High Resolution X-ray Powder Diffraction, Solid-State Nuclear Magnetic Resonance, and Moisture Sorption Methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103, 2809–2818. <https://doi.org/10.1002/jps.23873>
- Kitagawa, S., Kitaura, R., Noro, S., 2004. Functional Porous Coordination Polymers. *Angewandte Chemie International Edition* 43, 2334–2375. <https://doi.org/10.1002/anie.200300610>
- Kleemiss, F., Dolomanov, O.V., Bodensteiner, M., Peyerimhoff, N., Midgley, L., Bourhis, L.J., Genoni, A., Malaspina, L.A., Jayatilaka, D., Spencer, J.L., White, F., Grundkötter-Stock, B., Steinhauer, S., Lentz, D., Puschmann, H., Grabowsky, S., 2021. Accurate Crystal Structures and Chemical Properties from NoSpherA2. *Chem. Sci.* 12, 1675–1692. <https://doi.org/10.1039/D0SC05526C>
- Koh, C.A., Sloan, E.D., Sum, A.K., Wu, D.T., 2011. Fundamentals and Applications of Gas Hydrates. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* 2, 237–257. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-061010-114152>
- Kondo, A., Noguchi, H., Ohnishi, S., Kajiro, H., Tohdoh, A., Hattori, Y., Xu, W.-C., Tanaka, H., Kanoh, H., Kaneko, K., 2006. Novel Expansion/Shrinkage Modulation of 2D Layered MOF Triggered by Clathrate Formation with CO₂ Molecules. *Nano Lett.* 6, 2581–2584. <https://doi.org/10.1021/nl062032b>
- Krishtalik, L.I., 2000. The Mechanism of Proton Transfer: An Outline. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1458, 6–27. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(00\)00057-8](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(00)00057-8)
- Krūkle-Bērziņa, K., Lends, A., Boguszevska-Czubara, A., 2024. Cyclodextrin Metal–Organic Frameworks as a Drug Delivery System for Selected Active Pharmaceutical Ingredients. *ACS Omega* 9, 8874–8884. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c06745>

- Kumai, R., Horiuchi, S., Fujioka, J., Tokura, Y., 2012. Ferroelectricity and Pressure-Induced Phenomena Driven by Neutral Ionic Valence Instability of Acid–Base Supramolecules. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 1036–1046. <https://doi.org/10.1021/ja208113p>
- Kurzydłowski, D., 2022. Potential Energy Barrier for Proton Transfer in Compressed Benzoic Acid. *RSC Adv.* 12, 11436–11441. <https://doi.org/10.1039/D2RA01736A>
- Lee, E.H., 2014. A Practical Guide to Pharmaceutical Polymorph Screening & Selection. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 9, 163–175. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.002>
- Lee, A. van der, Dumitrescu, D.G., 2021. Thermal Expansion Properties of Organic Crystals: A CSD Study. *Chem. Sci.* 12, 8537–8547. <https://doi.org/10.1039/D1SC01076J>
- Lertkiatrakul, M., Evans, M.L., Cliffe, M.J., 2023. PASCAL Python: A Principal Axis Strain Calculator. *J. Open Source Softw.* 8, 5556. <https://doi.org/10.21105/joss.05556>
- Li, X., Liu, Y., Wang, J., Gascon, J., Li, J., Bruggen, B.V. der, 2017. Metal-Organic Frameworks Based Membranes for Liquid Separation. *Chem. Soc. Rev.* 46, 7124–7144. <https://doi.org/10.1039/C7CS00575J>
- Li, Y., Han, J., Zhang, G.G., Grant, D.J., Suryanarayanan, R., 2000. In Situ Dehydration of Carbamazepine Dihydrate: A Novel Technique to Prepare Amorphous Anhydrous Carbamazepine. *Pharm Dev Technol* 5, 257–266. <https://doi.org/10.1081/pdt-100100540>
- Lin, R.-B., Xiang, S., Xing, H., Zhou, W., Chen, B., 2019. Exploration of Porous Metal-Organic Frameworks for Gas Separation and Purification. *Coordination Chemistry Reviews*, Special issue on the 8th Chinese Coordination Chemistry Conference 378, 87–103. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.09.027>
- Liu, H., Gutmann, M.J., Stokes, H.T., Campbell, B.J., Evans, I.R., Evans, J.S.O., 2019. Supercolossal Uniaxial Negative Thermal Expansion in Chloranilic Acid Pyrazine, CA-Pyz. *Chem. Mater.* 31, 4514–4523. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.9b01135>
- Liu, H., Secco, R.A., Imanaka, N., Adachi, G., 2002. X-ray Diffraction Study of Pressure-Induced Amorphization in $\text{Lu}_2(\text{WO}_4)_3$. *Solid State Communications* 121, 177–180. [https://doi.org/10.1016/S0038-1098\(01\)00458-6](https://doi.org/10.1016/S0038-1098(01)00458-6)
- Liu, J.-J., Fu, J.-J., Liu, T., Shen, X., Cheng, F.-X., 2022. Encapsulating Electron-Rich Guest in a MOF Host Through Donor-Acceptor Interaction for Highly Tunable Luminescence. *Dyes and Pigments* 205, 110542. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110542>
- Liu, P., Tian, Z., Chen, L., 2022. Rational Design of Smart Metal–Organic Frameworks for Light-Modulated Gas Transport. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 14, 32009–32017. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c07124>
- Liu, X., Qian, B., Zhang, D., Yu, M., Chang, Z., Bu, X., 2023. Recent Progress in Host-Guest Metal-Organic Frameworks: Construction and Emergent Properties. *Coordination Chemistry Reviews* 476, 214921. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214921>
- Losev, E.A., Zakharov, B.A., Boldyreva, E.V., 2016. Polymorphic Transformations in Glycine Co-crystals at Low Temperature and High Pressure: Two New Examples as a Follow-Up to a Glycine–Glutaric Acid Study. *CrystEngComm* 18, 5869–5875. <https://doi.org/10.1039/C6CE00561F>

- Lu, J., Paliwala, T., Lim, S.C., Yu, C., Niu, T., Jacobson, A.J., 1997. Coordination Polymers of $\text{Co}(\text{NCS})_2$ with Pyrazine and 4,4'-Bipyridine: Syntheses and Structures. *Inorg. Chem.* 36, 923–929. <https://doi.org/10.1021/ic961158g>
- Lu, M., Rao, S., Yue, H., Han, J., Wang, J., 2024. Recent Advances in the Application of Machine Learning to Crystal Behavior and Crystallization Process Control. *Crystal Growth & Design* 24, 5374–5396. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.3c01251>
- Ma, Z., Li, J., Liu, C., Sun, C., Zhou, M., 2017. High Pressure Spectroscopic Investigation on Proton Transfer in Squaric Acid and 4,4'-Bipyridine Co-crystal. *Sci Rep* 7, 4677. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04980-3>
- Macchi, P., 2014. Crystallographic Approaches for the Investigation of Molecular Materials: Structure Property Relationships and Reverse Crystal Engineering. *CHIMIA* 68, 31–31. <https://doi.org/10.2533/chimia.2014.31>
- Malathy, S., Nirmalram, J.S., Muthiah, P.T., 2015. Crystal Structure of 4-[(5-Methylisoxazol-3-yl)aminosulfonyl]anilinium 3,5-Dinitrosalicylate. *Acta Cryst E* 71, 618–620. <https://doi.org/10.1107/S2056989015008701>
- Marfo-Owusu, E., Thompson, A.L., 2014. The Crystal Structure of Entrapped 8-Hydroxyquinoline Molecules in an Interleaved Hydrogen Bonded Zigzag Channel of Sulfamethoxazole Molecules. *X-ray Structure Analysis Online* 30, 51–52. <https://doi.org/10.2116/xraystruct.30.51>
- Marin, F., Tombolesi, S., Salzillo, T., Yaffe, O., Maini, L., 2022. Thorough Investigation on the High-Temperature Polymorphism of Dipentyl-Perylenediimide: Thermal Expansion vs. Polymorphic Transition. *J. Mater. Chem. C* 10, 8089–8100. <https://doi.org/10.1039/D1TC06132A>
- Martins, D.M.S., Middlemiss, D.S., Pulham, C.R., Wilson, C.C., Weller, M.T., Henry, P.F., Shankland, N., Shankland, K., Marshall, W.G., Ibberson, R.M., Knight, K., Moggach, S., Brunelli, M., Morrison, C.A., 2009. Temperature- and Pressure-Induced Proton Transfer in the 1:1 Adduct Formed between Squaric Acid and 4,4'-Bipyridine. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 3884–3893. <https://doi.org/10.1021/ja8082973>
- Masters, P.A., O'Bryan, T.A., Zurlo, J., Miller, D.Q., Joshi, N., 2003. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited. *Archives of Internal Medicine* 163, 402–410. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.402>
- Merrill, L., Bassett, W.A., 1974. Miniature Diamond Anvil Pressure Cell for Single Crystal X-ray Diffraction Studies. *Rev. Sci. Instrum.* 45, 290–294. <https://doi.org/10.1063/1.1686607>
- Miller, W., Smith, C.W., Mackenzie, D.S., Evans, K.E., 2009. Negative Thermal Expansion: A Review. *J Mater Sci* 44, 5441–5451. <https://doi.org/10.1007/s10853-009-3692-4>
- Min, D., Cho, B.-Y., Lee, S.W., 2006. Novel Long Bipyridine-Type Linking Ligands Containing an Intervening Naphthalene Fragment: $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Zn}(\text{L2})(\text{NO}_3)_2]$, and $[\text{Cd}(\text{L1})_{1.5}(\text{NO}_3)_2]$ ($\text{L1}=(4\text{-py})\text{-CHN-C}_{10}\text{H}_6\text{-NCH-(4-py)}$; $\text{L2}=(3\text{-py})\text{-CHN-C}_{10}\text{H}_6\text{-NCH-(3-py)}$). *Inorganica Chimica Acta* 359, 577–584. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2005.09.041>
- Mingos, D.M.P., Raithby, P.R., 2021. 21st Century Challenges in Chemical Crystallography I: History and Technical Developments. Springer Nature.

- Minkov, V.S., Boldyreva, E.V., 2013. Weak Hydrogen Bonds Formed by Thiol Groups in N-Acetyl-L-Cysteine and Their Response to the Crystal Structure Distortion on Increasing Pressure. *J. Phys. Chem. B* 117, 14247–14260. <https://doi.org/10.1021/jp4068872>
- Minkov, V.S., Boldyreva, E.V., Drebuschak, T.N., Görbitz, C.H., 2012. Stabilizing Structures of Cysteine-Containing Crystals with Respect to Variations of Temperature and Pressure by Immobilizing Amino Acid Side Chains. *CrystEngComm* 14, 5943–5954. <https://doi.org/10.1039/C2CE25241D>
- Minkov, V.S., Tumanov, N.A., Cabrera, R.Q., Boldyreva, E.V., 2010. Low Temperature/High Pressure Polymorphism in DL-Cysteine. *CrystEngComm* 12, 2551–2560. <https://doi.org/10.1039/C003617J>
- Mitani, T., Saito, G., Urayama, H., 1988. Cooperative Phenomena Associated with Electron and Proton Transfer in Quinhydrone Charge-Transfer Crystal. *Phys. Rev. Lett.* 60, 2299–2302. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.60.2299>
- Mittemeijer, E.J., Welzel, U., 2013. *Modern Diffraction Methods*. John Wiley & Sons.
- Moggach, S.A., Allan, D.R., Clark, S.J., Gutmann, M.J., Parsons, S., Pulham, C.R., Sawyer, L., 2006. High-Pressure Polymorphism in L-Cysteine: The Crystal Structures of L-Cysteine-III and L-Cysteine-IV. *Acta Cryst B* 62, 296–309. <https://doi.org/10.1107/S0108768105038802>
- Moggach, S.A., Bennett, T.D., Cheetham, A.K., 2009. The Effect of Pressure on ZIF-8: Increasing Pore Size with Pressure and the Formation of a High-Pressure Phase at 1.47 GPa. *Angewandte Chemie International Edition* 48, 7087–7089. <https://doi.org/10.1002/anie.200902643>
- Mswahili, M.E., Lee, M.-J., Martin, G.L., Kim, J., Kim, P., Choi, G.J., Jeong, Y.-S., 2021. Cocystal Prediction Using Machine Learning Models and Descriptors. *Applied Sciences* 11, 1323. <https://doi.org/10.3390/app11031323>
- Müller, P., 2009. Practical Suggestions for Better Crystal Structures. *Crystallography Reviews* 15, 57–83. <https://doi.org/10.1080/08893110802547240>
- Nalaparaju, A., Jiang, J., 2021. Metal–Organic Frameworks for Liquid Phase Applications. *Advanced Science* 8, 2003143. <https://doi.org/10.1002/advs.202003143>
- Newman, A., Wenslow, R., 2016. Solid Form Changes During Drug Development: Good, Bad, and Ugly Case Studies. *AAPS Open* 2, 2. <https://doi.org/10.1186/s41120-016-0003-4>
- Nie, H.-X., Zhang, B., Liu, Y.-M., Yu, M.-H., Chang, Z., 2023. Subtle Structural Engineering of a Coordination Polymer Host for the Fluorescence Modulation of Host–Guest Donor–Acceptor Systems. *Inorg. Chem. Front.* 10, 6229–6235. <https://doi.org/10.1039/D3QI01417G>
- Ohtani, R., Grosjean, A., Ishikawa, R., Yamamoto, R., Nakamura, M., Clegg, J.K., Hayami, S., 2017. Zero in-Plane Thermal Expansion in Guest-Tunable 2D Coordination Polymers. *Inorg. Chem.* 56, 6225–6233. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00282>
- Ohtani, R., Hayami, S., 2017. Guest-Dependent Spin-Transition Behavior of Porous Coordination Polymers. *Chemistry – A European Journal* 23, 2236–2248. <https://doi.org/10.1002/chem.201601880>

- Olejniczak, A., Podsiadło, M., Katrusiak, A., 2016. High Pressure Used for Producing a New Solvate of 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane Hydroiodide. *New J. Chem.* 40, 2014–2020. <https://doi.org/10.1039/C5NJ01654A>
- Oliveira, C.H. de M., Melo, C.C. de, Doriguetto, A.C., 2019. Sulfamethoxazole Salts: Crystal Structures, Conformations, and Solubility. *New J. Chem.* 43, 10250–10258. <https://doi.org/10.1039/C9NJ00586B>
- Oswald, I.D.H., Pulham, C.R., 2008. Co-crystallisation at High Pressure—An Additional Tool for the Preparation and Study of Co-crystals. *CrystEngComm* 10, 1114–1116. <https://doi.org/10.1039/B805591B>
- Oxtoby, N.S., Blake, A.J., Champness, N.R., Wilson, C., 2003. The Role of 1,2,4,5-Tetrazine Rings in π – π Stacking Interactions. *CrystEngComm* 5, 82–86. <https://doi.org/10.1039/b302187d>
- Patyk-Kaźmierczak, E., Kaźmierczak, M., 2024. Metal-Free Negative Linear Compressibility (NLC) Material – The Cocrystal of 1,2-Bis(4-pyridyl)ethane and Fumaric Acid. *Chem. Commun.* 60, 10310–10313. <https://doi.org/10.1039/D4CC02183E>
- Patyk-Kaźmierczak, E., Kaźmierczak, M., 2020. A New High-Pressure Benzocaine Polymorph — Towards Understanding the Molecular Aggregation in Crystals of an Important Active Pharmaceutical Ingredient (API). *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater* 76, 56–64. <https://doi.org/10.1107/S2052520619016548>
- Patyk-Kaźmierczak, E., Warren, M.R., Allan, D.R., Katrusiak, A., 2016. Intermolecular Contacts in Compressed α -D-Mannose. *Crystal Growth & Design* 16, 6885–6890. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01062>
- Perman, J.A., Cairns, A.J., Wojtas, Ł., Eddaoudi, M., Zaworotko, M.J., 2011. Cocrystal-Controlled Solid-State Synthesis of a Rigid Tetracarboxylate Ligand That Pillars Both Square Grid and Kagomé Lattice Layers. *CrystEngComm* 13, 3130–3133. <https://doi.org/10.1039/C0CE00542H>
- Perry IV, J.J., Perman, J.A., Zaworotko, M.J., 2009. Design and Synthesis of Metal–Organic Frameworks Using Metal–Organic Polyhedra as Supermolecular Building Blocks. *Chem. Soc. Rev.* 38, 1400–1417. <https://doi.org/10.1039/B807086P>
- Pettersen, A., Putra, O.D., Light, M.E., Namatame, Y., 2020. A Peculiar Dehydration and Solid–Solid Phase Transition of the Active Pharmaceutical Ingredient AZD9898 Based on *In Situ* Single Crystal-to-Single Crystal Transformations. *CrystEngComm* 22, 7280–7289. <https://doi.org/10.1039/D0CE00276C>
- Piermarini, G.J., Block, S., Barnett, J.D., Forman, R.A., 1975. Calibration of the Pressure Dependence of the R1 Ruby Fluorescence Line to 195 kbar. *J. Appl. Phys.* 46, 2774–2780. <https://doi.org/10.1063/1.321957>
- Price, C.P., Grzesiak, A.L., Matzger, A.J., 2005. Crystalline Polymorph Selection and Discovery with Polymer Heteronuclei. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 5512–5517. <https://doi.org/10.1021/ja042561m>
- Putra, O.D., Uekusa, H., 2020. Pharmaceutical Multicomponent Crystals: Structure, Design, and Properties, in: Sakamoto, M., Uekusa, H. (Eds.), *Advances in Organic Crystal Chemistry: Comprehensive Reviews 2020*. Springer, Singapore, pp. 153–184. https://doi.org/10.1007/978-981-15-5085-0_9

- Qajar, A., Peer, M., Rajagopalan, R., Foley, H.C., 2012. High-Pressure Hydrogen Adsorption Apparatus: Design and Error Analysis. *International Journal of Hydrogen Energy* 37, 9123–9136. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2012.03.002>
- Qin, F., Wu, X., Qin, S., Zhang, D., Prakapenka, V.B., Jacobsen, S.D., 2019. Pressure-Induced Dehydration of Diopside: A Single-Crystal X-ray Diffraction and Raman Spectroscopy Study. *Comptes Rendus Geoscience, High-Pressure Mineral Physics Seminar(HPMPS-9, Saint-Malo, France, 24–28 September 2017)* 351, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.crte.2018.07.007>
- Qin, M., Rasmussen, O.S., Chen, J., Wadsö, L., 2024. Novel MOF-Based Autonomous Humidity Control Materials for Energy-Efficient Indoor Moisture Regulation. *Building and Environment* 261, 111757. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2024.111757>
- Rambaud, J., Roques, R., Alberola, S., Sabon, F., 1980. Structure Cristalline et Moléculaire Du Sulfabenzamide. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1, 51–55.
- Rigaku Oxford Diffraction, 2022. CrysAlisPro Software system. Rigaku Oxford Diffraction.
- Rissanen, K., 2012. *Advanced X-ray Crystallography*. Springer Science & Business Media.
- Sahoo, S., Ravindran, T.R., Rajaraman, R., Srihari, V., Pandey, K.K., Chandra, S., 2020. Pressure-Induced Amorphization of Diisopropylammonium Perchlorate Studied by Raman Spectroscopy and X-ray Diffraction. *J. Phys. Chem. A* 124, 1993–2000. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b11325>
- Sanii, R., Bajpai, A., Patyk-Kaźmierczak, E., Zaworotko, M.J., 2018. High Yield, Low-Waste Synthesis of a Family of Pyridyl and Imidazolyl-Substituted Schiff Base Linker Ligands. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 6, 14589–14598. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b03204>
- Sanii, R., Patyk-Kaźmierczak, E., Hua, C., Darwish, S., Pham, T., Forrest, K.A., Space, B., Zaworotko, M.J., 2021. Toward an Understanding of the Propensity for Crystalline Hydrate Formation by Molecular Compounds. Part 2. *Crystal Growth & Design* 21, 4927–4939. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00353>
- Santra, R., Biradha, K., 2011. Solid State Double [2 + 2] Photochemical Reactions in the Co-crystal Forms of 1,5-Bis(4-pyridyl)-1,4-pentadiene-3-one: Establishing Mechanism Using Single Crystal X-ray, UV, and ¹H NMR. *CrystEngComm* 13, 3246–3257. <https://doi.org/10.1039/C0CE00612B>
- Sarcevic, I., Orola, L., Belyakov, S., Veidis, M.V., 2013. Spontaneous Cocrystal Hydrate Formation in the Solid State: Crystal Structure Aspects and Kinetics. *New J. Chem.* 37, 2978–2982. <https://doi.org/10.1039/C3NJ00489A>
- Schultheiss, N., Newman, A., 2009. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Crystal Growth & Design* 9, 2950–2967. <https://doi.org/10.1021/cg900129f>
- Seoung, D., Lee, Yongmoon, Kim, S.J., Lee, H.-H., Ahn, D., Shin, N.-S., Vogt, T., Lee, Yongjae, 2010. Pressure-Induced Hydration and Cation Migration in a Cs⁺-Exchanged Gallosilicate Zeolite LTL: Synchrotron X-ray Powder Diffraction Study at Ambient and High Pressures. *Microporous and Mesoporous Materials* 136, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2010.07.023>

- Seth, S., Matzger, A.J., 2017. Metal–Organic Frameworks: Examples, Counterexamples, and an Actionable Definition. *Crystal Growth & Design* 17, 4043–4048. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00808>
- Shapera, E.P., Bučar, D.-K., Prasankumar, R.P., Heil, C., 2024. Machine Learning-Assisted Prediction of Organic Salt Structure Properties. *npj Comput Mater* 10, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41524-024-01355-x>
- Sharp, K.A., 2001. Water: Structure and Properties, in: eLS. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0003116>
- Sheldon, R.A., 2017. The E Factor 25 Years On: The Rise of Green Chemistry and Sustainability. *Green Chemistry* 19, 18–43. <https://doi.org/10.1039/C6GC02157C>
- Sheldrick, G.M., 2015a. SHELXT – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Cryst A* 71, 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
- Sheldrick, G.M., 2015b. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Cryst C* 71, 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
- Sheldrick, G.M., 2008. A Short History of SHELX. *Acta Cryst A* 64, 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
- Sloan, E.D., 2003. Fundamental Principles and Applications of Natural Gas Hydrates. *Nature* 426, 353–359. <https://doi.org/10.1038/nature02135>
- Smaldone, R.A., Forgan, R.S., Furukawa, H., Gassensmith, J.J., Slawin, A.M.Z., Yaghi, O.M., Stoddart, J.F., 2010. Metal–Organic Frameworks from Edible Natural Products. *Angewandte Chemie International Edition* 49, 8630–8634. <https://doi.org/10.1002/anie.201002343>
- Sobczak, S., Półrolniczak, A., Ratajczyk, P., Cai, W., Gładysiak, A., Nikolayenko, V.I., Castell, D.C., Barbour, L.J., Katrusiak, A., 2020. Large Negative Linear Compressibility of a Porous Molecular Co-crystal. *Chem. Commun.* 56, 4324–4327. <https://doi.org/10.1039/D0CC00461H>
- Stahl, P.H., Wermuth, C.G., 2002. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. VCH: Wiley-VCH, Weinheim, New York.
- Subashini, A., Muthiah, P.T., Bocelli, G., Cantoni, A., 2008. Catena-Poly[bis-(sulfamethoxazolium) [[trichloridocadm(II)]-μ-chlorido] Monohydrate]. *Acta Cryst E* 64, m250–m251. <https://doi.org/10.1107/S1600536807067190>
- Subashini, A., Muthiah, P.T., Bocelli, G., Cantoni, A., 2007. Hydrogen-Bonding Patterns in 4-[(5-Methylisoxazol-3-yl)aminosulfonyl]anilinium Chloride. *Acta Cryst E* 63, o4312–o4313. <https://doi.org/10.1107/S1600536807049446>
- Sun, J., Dai, F., Yuan, W., Bi, W., Zhao, X., Sun, W., Sun, D., 2011. Dimerization of a Metal Complex through Thermally Induced Single-Crystal-to-Single-Crystal Transformation or Mechanochemical Reaction. *Angew Chem Int Ed* 50, 7061–7064. <https://doi.org/10.1002/anie.201101277>
- Suresh, K., Aulakh, D., Purewal, J., Siegel, D.J., Veenstra, M., Matzger, A.J., 2021. Optimizing Hydrogen Storage in MOFs through Engineering of Crystal Morphology and Control of Crystal Size. *J. Am. Chem. Soc.* 143, 10727–10734. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c04926>

- Suzuki, T., Kotani, R., Kondo, A., Maeda, K., 2016. Structural Investigation of a Flexible MOF Cu(BF₄)₂(1,3-bis(4-pyridyl)propane)₂ Showing Selective Gate Adsorption with Dynamic Pore-Opening/Pore-Closing Processes. *J. Phys. Chem. C* 120, 21571–21579. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b07280>
- Szafranski, M., Katrusiak, A., 2004. Short-Range Ferroelectric Order Induced by Proton Transfer-Mediated Ionicity. *J. Phys. Chem. B* 108, 15709–15713. <https://doi.org/10.1021/jp047172t>
- Tadokoro, M., Itoh, M., Nishimura, R., Sekiguchi, K., Hoshino, N., Kamebuchi, H., Miyazaki, J., Kobayashi, F., Mizuno, M., Akutagawa, T., 2022. Proton Conduction at High Temperature in High-Symmetry Hydrogen-Bonded Molecular Crystals of RuIII Complexes with Six Imidazole-Imidazolate Ligands. *Chemistry – A European Journal* 28, e202201397. <https://doi.org/10.1002/chem.202201397>
- Takasuka, M., Nakai, H., 2001. IR and Raman Spectral and X-ray Structural Studies of Polymorphic Forms of Sulfamethoxazole. *Vibrational Spectroscopy* 25, 197–204. [https://doi.org/10.1016/S0924-2031\(01\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S0924-2031(01)00089-3)
- Takenaka, K., 2012. Negative Thermal Expansion Materials: Technological Key for Control of Thermal Expansion. *Sci Technol Adv Mater* 13, 013001. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/13/1/013001>
- Takieddin, K., Khimyak, Y.Z., Fábián, L., 2016. Prediction of Hydrate and Solvate Formation Using Statistical Models. *Crystal Growth & Design* 16, 70–81. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00966>
- Tang, W.S., Strobel, T.A., 2019. Pressure-Induced Solid-State Polymerization of Optically-Tunable Diphenyl-Substituted Diacetylene. *ACS Appl. Polym. Mater.* 1, 3286–3294. <https://doi.org/10.1021/acsapm.9b00732>
- Tawa, M., Almarsson, Ö., Remenar, J., 2010. Pharmaceutical Propylene Glycol Solvate Compositions. US20100279993A1.
- Tieger, E., Kiss, V., Pokol, G., Finta, Z., Dušek, M., Rohlíček, J., Skořepová, E., Brázda, P., 2016. Studies on the Crystal Structure and Arrangement of Water in Sitagliptin L-Tartrate Hydrates. *CrystEngComm* 18, 3819–3831. <https://doi.org/10.1039/C6CE00322B>
- Tiekink, E., Zukerman-Schpector, J., 2017. Multi-Component Crystals: Synthesis, Concepts, Function. Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
- Tilbury, C.J., Chen, J., Mattei, A., Chen, S., Sheikh, A.Y., 2018. Combining Theoretical and Data-Driven Approaches To Predict Drug Substance Hydrate Formation. *Crystal Growth & Design* 18, 57–67. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00517>
- Tomkowiak, H., Olejniczak, A., Katrusiak, A., 2013. Pressure-Dependent Formation and Decomposition of Thiourea Hydrates. *Crystal Growth & Design* 13, 121–125. <https://doi.org/10.1021/cg301254a>
- Turner, G.F., McKellar, S.C., Allan, D.R., Cheetham, A.K., Henke, S., Moggach, S.A., 2021. Guest-Mediated Phase Transitions in a Flexible Pillared-Layered Metal–Organic Framework Under High Pressure. *Chemical Science* 12, 13793–13801. <https://doi.org/10.1039/D1SC03108B>
- Vu, T.-S., Ha, M.-Q., Nguyen, D.-N., Nguyen, V.-C., Abe, Y., Tran, T., Tran, H., Kino, H., Miyake, T., Tsuda, K., Dam, H.-C., 2023. Towards Understanding Structure–Property

Relations in Materials with Interpretable Deep Learning. *npj Comput Mater* 9, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41524-023-01163-9>

- Wang, S.-Q., Mukherjee, S., Patyk-Kaźmierczak, E., Darwish, S., Bajpai, A., Yang, Q.-Y., Zaworotko, M.J., 2019. Highly Selective, High-Capacity Separation of o-Xylene from C₈ Aromatics by a Switching Adsorbent Layered Material. *Angewandte Chemie International Edition* 58, 6630–6634. <https://doi.org/10.1002/anie.201901198>
- Wang, S.-Q., Yang, Q.-Y., Mukherjee, S., O’Nolan, D., Patyk-Kaźmierczak, E., Chen, K.-J., Shivanna, M., Murray, C., Tang, C.C., Zaworotko, M.J., 2018. Recyclable Switching Between Nonporous and Porous Phases of a Square Lattice (sql) Topology Coordination Network. *Chem. Commun.* 54, 7042–7045. <https://doi.org/10.1039/C8CC03838D>
- Wang, Y., Sun, L., Wang, C., Yang, F., Ren, X., Zhang, X., Dong, H., Hu, W., 2019. Organic Crystalline Materials in Flexible Electronics. *Chem. Soc. Rev.* 48, 1492–1530. <https://doi.org/10.1039/C8CS00406D>
- Ward, M.R., Bull, C.L., Funnell, N.P., Warren, M.R., Oswald, I.D.H., 2023. Exploring the Effects of High Pressure on Hydrogen Bonding in Pharmaceutical Cocrystals: A Systematic Study of Pyridine Dicarboxylic Acid Systems Using Synchrotron and Neutron Diffraction. *International Journal of Pharmaceutics* 647, 123514. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123514>
- Werner, J.E., Swift, J.A., 2020. Data mining the Cambridge Structural Database for hydrate–anhydrate pairs with SMILES strings. *CrystEngComm* 22, 7290–7297. <https://doi.org/10.1039/D0CE00273A>
- Widmer, R.N., Lampronti, G.I., Chibani, S., Wilson, C.W., Anzellini, S., Farsang, S., Kleppe, A.K., Casati, N.P.M., MacLeod, S.G., Redfern, S.A.T., Coudert, F.-X., Bennett, T.D., 2019. Rich Polymorphism of a Metal–Organic Framework in Pressure–Temperature Space. *J. Am. Chem. Soc.* 141, 9330–9337. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b03234>
- Wilhelm, C., Boyd, S.A., Chawda, S., Fowler, F.W., Goroff, N.S., Halada, G.P., Grey, C.P., Lauher, J.W., Luo, L., Martin, C.D., Parise, J.B., Tarabrella, C., Webb, J.A., 2008. Pressure-Induced Polymerization of Diiodobutadiyne in Assembled Cocrystals. *J. Am. Chem. Soc.* 130, 4415–4420. <https://doi.org/10.1021/ja0782910>
- Wittmann, T., Tschense, C.B.L., Zappe, L., Koschnick, C., Siegel, R., Stäglich, R., Lotsch, B.V., Senker, J., 2019. Selective Host–Guest Interactions in Metal–Organic Frameworks via Multiple Hydrogen Bond Donor–Acceptor Recognition Sites. *J. Mater. Chem. A* 7, 10379–10388. <https://doi.org/10.1039/C8TA12190G>
- Wolf, M., Hirai, K., Toyouchi, S., Daelemans, B., Fron, E., Uji-i, H., 2022. Host and Guest Joining Forces: A Holistic Approach for Metal–Organic Frameworks in Nonlinear Optics. *J. Mater. Chem. C* 10, 9471–9477. <https://doi.org/10.1039/D2TC01075E>
- Wood, P.A., Olsson, T.S.G., Cole, J.C., Cottrell, S.J., Feeder, N., Galek, P.T.A., Groom, C.R., Pidcock, E., 2013. valuation of Molecular Crystal Structures Using Full Interaction Maps. *CrystEngComm* 15, 65–72. <https://doi.org/10.1039/C2CE25849H>
- Wouters, J., Quéré, L., 2011. Pharmaceutical Salts and Co-crystals. Royal Society of Chemistry.
- Wriedt, M., Näther, C., 2010. Preparation of New Ligand-Deficient Thiocyanato Compounds with Cooperative Magnetic Phenomena by Thermal Decomposition of Their

Ligand-Rich Precursors. *European Journal of Inorganic Chemistry* 2010, 3201–3211. <https://doi.org/10.1002/ejic.201000155>

- Xin, D., Gonnella, N.C., He, X., Horspool, K., 2019. Solvate Prediction for Pharmaceutical Organic Molecules with Machine Learning. *Crystal Growth & Design* 19, 1903–1911. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01883>
- Yuan, L., Xing, M., Pan, F., 2019. Polymorphs of 2,4,6-Tris(4-pyridyl)-1,3,5-triazine and Their Mechanical Properties. *Acta Cryst B* 75, 987–993. <https://doi.org/10.1107/S2052520619012514>
- Zakharov, B.A., Boldyreva, E.V., 2013. A High-Pressure Single-Crystal to Single-Crystal Phase Transition in DL-Alaninium Semi-Oxalate Monohydrate with Switching-Over Hydrogen Bonds. *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater* 69, 271–280. <https://doi.org/10.1107/S2052519213011676>
- Zakharov, B.A., Losev, E.A., Boldyreva, E.V., 2013. Polymorphism of “Glycine–Glutaric Acid” Co-crystals: The Same Phase at Low Temperatures and High Pressures. *CrystEngComm* 15, 1693–1697. <https://doi.org/10.1039/C3CE27013K>
- Zeng, Q., Wang, K., Zou, B., 2017. Large Negative Linear Compressibility in InH(BDC)₂ from Framework Hinging. *J. Am. Chem. Soc.* 139, 15648–15651. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b10292>
- Zhang, X., Liu, P., Zhang, Y., 2023. The Application of MOFs for Hydrogen Storage. *Inorganica Chimica Acta* 557, 121683. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121683>
- Zhao, B., Li, N., Wang, X., Chang, Z., Bu, X.-H., 2017. Host–Guest Engineering of Coordination Polymers for Highly Tunable Luminophores Based on Charge Transfer Emissions. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 9, 2662–2668. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b14554>
- Zhao, Y., Fan, C., Pei, C., Geng, X., Xing, G., Ben, T., Qiu, S., 2020. Colossal Negative Linear Compressibility in Porous Organic Salts. *J. Am. Chem. Soc.* 142, 3593–3599. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b13274>
- Zhou, F., Gu, P., Luo, Z., Bisoyi, H.K., Ji, Y., Li, Y., Xu, Q., Li, Q., Lu, J., 2021. Unexpected Organic Hydrate Luminogens in the Solid State. *Nat Commun* 12, 2339. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22685-0>
- Zieliński, W., Katrusiak, A., 2015. Hydrate Smaller Than the Anhydrate. *CrystEngComm* 17, 5468–5473. <https://doi.org/10.1039/C5CE00694E>
- Zolotarev, P.N., 2021. Relationships between Changes in Guest Ion Properties and in the Host Framework Topology in Ionic Coordination Polymers. *Crystal Growth & Design* 21, 4959–4970. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00405>

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Prowadzenie badań w ośrodkach zagranicznych.

5.1.1. Po doktoracie.

- Staż podoktorski w grupie *Crystal Engineering Research*, kierowanej przez Prof. Michael'a Zaworotko, na Uniwersytecie Limerick (Limerick, Irlandia) w okresie 02.2017-01.2018)=. Moja praca w trakcie stażu oraz w ramach dalszej współpracy, kontynuowanej po powrocie na Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, zaowocowała publikacjami [H5]-[H7], [A4], [A7], [A10]-[A15].
- Udział w pracach badawczych prowadzonych w ośrodku promieniowania synchrotronowego Diamond Light Source w Didcot w Wielkiej Brytanii, w trakcie odbywania stażu na Uniwersytecie Limerick. Uzyskane dane posłużyły do przygotowania publikacji [A12].

5.1.2. Przed doktoratem.

- Staż w Diamond Light Source (Didcot, Wielka Brytania), od 14.09.2015 do 20.12.2015 pod opieką dr. Dave'a Allan'a). Prowadzone badania zaowocowały publikacją [A17].

5.2.Współpraca naukowa.

5.2.1. Po doktoracie.

- Współpraca z dr. Fernando Izquierdo-Ruizem i dr. Alvaro Lobato z MALTA-Consolider Team/Wydziału Chemii Fizycznej, Uniwersytetu Madryckiego, oraz z Prof. J. Manuelem Recio z MALTA-Consolider Team/Wydziału Chemii Fizycznej i Analitycznej Uniwersytetu Oviedo, którzy są ekspertami w dziedzinie teoretycznej i obliczeniowej chemii materiałów. Współpraca zaowocowała publikacją [H3].
- Współpraca z grupą dr. Constantiny Papatriantafyllopoulou z Uniwersytetu Galway (Galway, Irlandia), która zaowocowała publikacją [A2].
- Współpraca z dr. Davem Allanem i dr. Markiem Warrenem z Diamond Light Source (Didcot, Wielka Brytania), którzy są ekspertami w badaniach wysokociśnieniowych z zastosowaniem promieniowania synchrotronowego, która zaowocowała publikacją [H8].

5.2.2. Przed doktoratem.

- Współpraca z dr. Klausem Merzem z Uniwersytetu Ruhr-Bochum (Bochum, Niemcy), która zaowocowała pracą [A23].

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Osiągnięcia dydaktyczne (po doktoracie).

6.1.1. Prowadzone zajęcia dydaktyczne.

Prowadzenie zajęć dydaktycznych (w języku polskim i angielskim) dla studentów I stopnia nauczania, oraz studentów programów Erasmus+, oraz SERP+, od roku akademickiego 2017/2018 (w wymiarze nie mniejszym niż 210 godzin w latach 2018/2019, 2019/2020, 2020/2021; oraz nie mniejszym niż 105 godzin w latach 2017/2018, 2021/2022, 2022/2023, 2023/2024, 2024/2025 – obniżone pensum wynikało z odbywania stażu podoktorskiego, urlopów związanych z rodzicielstwem, oraz kierowania grantem SONATA):

- Wykład z Basic Physical Chemistry dla studentów studiów I stopnia (w języku angielskim; od roku akademickiego 2023/2024)
- Zajęcia laboratoryjne z Podstaw Chemii Fizycznej dla studentów studiów I stopnia (w języku polskim; w latach: 2017/2018, 2022/2023)
- Zajęcia proseminaryjne i ćwiczenia z Podstaw Chemii Fizycznej/Basic Physical Chemistry dla studentów studiów I stopnia (w języku polskim; w latach: 2017/2018 - 2020/2021; w języku angielskim, od roku akademickiego 2023/2024)
- Zajęcia laboratoryjne z Crystallography I: Elements (w języku angielskim; w latach: 2018/2019, 2019/2020) – zajęcia dla studentów programu Erasmus+
- Zajęcia laboratoryjne z Crystallography II: Diffraction methods (w języku angielskim; w latach: 2018/2019 - 2020/2021) – zajęcia dla studentów programu Erasmus+
- Zajęcia laboratoryjne z Krystalochemii Materiałów dla studentów studiów I stopnia (w języku polskim; w latach: 2019/2020, 2021/2022)
- Zajęcia laboratoryjne z Introduction to Solid State (w języku angielskim; w roku akademickim: 2020/2021) – zajęcia dla studentów programu SERP+
- Zajęcia laboratoryjne z Materials in Extreme Conditions (w języku angielskim; w roku akademickim: 2020/2021) - zajęcia dla studentów programu Erasmus+

6.1.2. Opieka naukowa nad studentami.

- Promotor pracy magisterskiej Pani Kornelii Szymańskiej zatytułowanej „*Przemiany strukturalne kokryształu 1,2-bis(4-pirydylo)etanu z kwasem bursztynowym w warunkach ekstremalnych*” przygotowanej w Zakładzie Chemii Materiałów na Wydziale Chemii UAM (obrona: wrzesień 2024).
- Promotor pracy licencjackiej Pani Marceli Wątor zatytułowanej „*Stabilizacja wysokociśnieniowej formy kryształu wieloskładnikowego opartego na 4,4'-bipirydynie i kwasie malonowym metodą domieszkowania*” przygotowywanej w Zakładzie Chemii Materiałów na Wydziale Chemii UAM (planowany termin obrony czerwiec 2025).

6.1.3. Kształcenie młodej kadry.

- Promotor pomocniczych rozprawy doktorskiej Dr Fatemeh Safari zatytułowanej „*Historia kryształów rezorcynolu i nowe sposoby stabilizowania wysokociśnieniowych polimorfów w warunkach normalnych*” wykonanej w Zakładzie Chemii Materiałów UAM (obrona: marzec 2022)

6.2. Osiągnięcia organizacyjne.

- Opiekun kierunku Chemia Materiałowa na Wydziale Chemii, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (studia II stopnia) od roku akademickiego 2020/2021 (z przerwą w roku akademickim 2022/2023 związaną z urlopem macierzyńskim).
- Członek Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne w kadencji 2020-2024 oraz 2024-2028.
- Członek zespołu tworzącego program kształcenia kierunku Chemia Materiałowa (studia II stopnia).
- Tworzenie sylabusów dla przedmiotów:
 - Z oferty APU-PIE kierowanej do studentów programu Erasmus+: Crystallography I- Elements, Crystallography II- Diffraction methods, Materials Diffractometry, Materials in extreme conditions,
 - Basic Physical Chemistry I (międzynarodowe studia I stopnia)

6.3. Osiągnięcia w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki.

- Członek komitetu organizacyjnego międzynarodowych warsztatów "Frolic Goats High-Pressure Diffraction Workshop", odbywających się na Wydziale Chemii UAM do roku 2021 (w latach 2014-2016 oraz 2018-2021). Celem warsztatów była popularyzacja wysokociśnieniowych technik dyfrakcyjnych, a wielu uczestników (z polski i zagranicy) zdobytą wiedzę wykorzystało do rozpoczęcia własnych badań w warunkach wysokiego ciśnienia. Oprócz organizacji spotkania, byłam również aktywnym uczestnikiem warsztatów, w ramach których prezentowałam swoje badania w formie prezentacji ustnych i plakatowych.
- Wraz z dr. Michałem Kaźmierczakiem otrzymałam grant CCDC Engagement Grant (na lata 2022-2023), przyznawany przez Cambridge Crystallographic Data Center, którego celem jest stworzenie materiałów promocyjnych popularyzujących krystalografię i badania strukturalne. W ramach projektu stworzyliśmy grę planszową „That’s the Point (Group)!” skierowaną do uczniów szkół licealnych, studentów, oraz wszystkich zainteresowanych, mającą na celu wspomóc naukę tworzenia projekcji cyklograficznych grup punktowych i poznawanie elementów symetrii. Gra jest dostępna online na stronie: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/community/education-and-outreach/outreach/community-projects/>.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Otrzymane nagrody i wyróżnienia.

7.1.1. Nagrody po uzyskaniu stopnia doktora.

- Premia dla najbardziej produktywnej naukowo młodej kadry w ramach projektu „Inicjatywa Doskonałości- Uczelnia Badawcza” na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (przyznana na lata 2020-2022)
- Nagroda Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza I stopnia za osiągnięcia w pracy naukowej (2020)
- Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza I stopnia za osiągnięcia w pracy naukowej i organizacyjnej (2019),
- Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza II stopnia za osiągnięcia w pracy naukowej i organizacyjnej (2017).

7.1.2. Nagrody przed uzyskaniem stopnia doktora.

- Stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (2016),
- "Stypendium dla młodych badaczy z poznańskiego środowiska naukowego" ufundowane przez Kapitułę Nagrody Naukowej Miasta Poznania (2016),
- 1. miejsce w konkursie o Nagrodę Poznańskiego Oddziału Polskiej Akademii Nauk za najlepszą oryginalną pracę twórczą, której wiodącym autorem jest doktorant opublikowaną w roku 2015 (2016),
- Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza II stopnia za osiągnięcia w pracy naukowej i organizacyjnej (2015),
- Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza II stopnia za osiągnięcia w pracy naukowej i organizacyjnej (2013),
- 1. miejsce w konkursie o Nagrodę Poznańskiego Oddziału Polskiej Akademii Nauk za najlepszą oryginalną pracę twórczą, której wiodącym autorem jest doktorant opublikowaną w roku 2012 (2013)
- Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu im. A. Mickiewicza II stopnia za osiągnięcia w pracy naukowej i organizacyjnej (2012),
- Ukończenie studiów magisterskich z wyróżnieniem *maxima cum laude* (2012).

7.2. Szkolenia zagraniczne.

- *Training in low temperature and zone-melting crystallization* (w okresie 27.11.2011-18.12.2011; opiekun: Prof. Klaus Merz), Wydział Chemii, Uniwersytet Ruhr-Bochum University (Bochum, Niemcy),
- Warsztaty *CCDC* (23.08.2015) towarzyszące konferencji 29th European Crystallographic Meeting (Rovinj, Chorwacja),
- Szkoła *Higher European Research Course for Users of Large Experimental Systems* (HERCULES), w okresie 23.02 - 26.03.2014, Uniwersytet im. Josepha Fouriera / Grenoble INP (Grenoble, Francja).

7.3. Inne osiągnięcia

- Ilustracja promująca publikację *Metal-free negative linear compressibility (NLC) material – the cocrystal of 1,2-bis(4-pyridyl)ethane and fumaric acid* opublikowaną w *Chemical Communications*, została wybrana jako wewnętrzna przednia okładka 75. numeru czasopisma (DOI: 10.1039/D4CC90318H)
- Ilustracja promująca publikację *Pressure-induced structural effects in the square lattice (sql) topology coordination network sql-1-Co-NCS·4OX* opublikowaną w *Crystal Growth & Design*, została wybrana jako przednia okładka (Vol. 23, Numer 4, 2023).
- Ilustracja promująca publikację *Hydrate vs anhydrate under a pressure-(de)stabilizing effect of the presence of water in solid forms of sulfamethoxazole* opublikowaną w *Crystal Growth & Design*, została wybrana jako przednia okładka (Vol. 21., Numer 12, 2021).

8. Przebieg pracy naukowo-badawczej.

Studia licencjackie na kierunku chemia (specjalność: chemia kosmetyczna) na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, rozpoczęłam w 2007 roku. To właśnie wtedy po raz pierwszy zetknęłam się z krystalografią i zafascynowana tą dziedziną, zdecydowałam się przygotować pracę licencjacką w Zakładzie Krystalografii, pod kierunkiem prof. Macieja Kubickiego, broniąc w czerwcu 2010 roku pracę dyplomową pt. *"Wpływ warunków pomiaru dyfrakcyjnego na jakość uzyskanych struktur krystalicznych prostych kwasów organicznych"*.

Od lipca 2010 do czerwca 2012 byłam wykonawcą (jako student) w programie TEAM *Synteza i Struktura Materiałów Specjalnych w Warunkach Ekstremalnych*, Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, prowadzonym w Zakładzie Chemii Materiałów, na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierownictwem prof. Andrzeja Katrusiaka. Moje badania koncentrowały się na wpływie wysokiego ciśnienia na kryształy związków organicznych, w szczególności na poszukiwaniu nowych odmian polimorficznych (+)-sacharozy (wyniki opublikowane w publikacjach [A24] i [A25]). W tym czasie aktywnie poszerzałam swoją wiedzę i doświadczenie poprzez udział w konferencjach krajowych oraz odbycie stażu na Uniwersytecie Ruhr-Bochum w Bochum, w Niemczech (szkolenie z zakresu krystalizacji niskotemperaturowej i topienia strefowego). Moja praca doprowadziła do odkrycia i określenia struktury krystalicznej nowej odmiany polimorficznej (+)-sacharozy, która do tamtej pory uważana była za substancję monomorficzną. Wyniki te zostały przedstawione w

mojej pracy magisterskiej pt. "*Tajemnice odmian polimorficznych (+)-sacharozy: ciśnieniowa zależność ich struktur i oddziaływań*", obronionej w czerwcu 2012 roku, oraz w artykule opublikowanym w *Angewandte Chemie International Edition* (artykuł [A24]).

Po ukończeniu studiów magisterskich (z wyróżnieniem *maxima cum laude*), kontynuowałam edukację jako doktorantka na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Od października 2012 roku do marca 2014 roku kontynuowałam również zatrudnienie w programie TEAM (na stanowisku doktoranta). W tym czasie skupiałam się na badaniu kryształów węglowodanów i związków heterocyklicznych pod wysokim ciśnieniem i w niskiej temperaturze, w celu odkrycia nowych form polimorficznych i poznania wpływu bodźców zewnętrznych na oddziaływania międzycząsteczkowe. W marcu 2014 roku wzięłam udział w miesięcznej szkole dla użytkowników wielkich infrastruktur badawczych (HERCULES), która odbyła się w Grenoble we Francji, natomiast w 2015 roku odbyłam trzymiesięczny staż w Diamond Light Source w Wielkiej Brytanii, aby dalej zdobywać doświadczenie w badaniach z wykorzystaniem promieniowania synchrotronowego. W styczniu 2016 roku otrzymałam grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki, w ramach którego badałam „jadalne” MOF-y na bazie γ -cyklodekstryny. Rozprawę doktorską pt. "*Wysokociśnieniowe przemiany strukturalne kryształów węglowodanów*"; obroniłam w listopadzie 2016 roku, jednak pracę badawczą na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu kontynuowałam do końca stycznia 2017 roku, aby zakończyć prace związane z grantem. Wyniki moich badań w trakcie studiów doktoranckich zostały opublikowane w artykułach naukowych [A17]-[A23], natomiast wyniki grantu PRELUDIUM, sfinalizowanego po uzyskaniu stopnia doktora, zostały opublikowane w artykule [H8].

W lutym 2017 roku zostałam zatrudniona na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu na stanowisku adiunkta, jednakże skorzystałam z rocznego urlopu, aby móc odbyć staż podoktorski na Uniwersytecie Limerick, w grupie *Crystal Engineering Research* kierowanej przez prof. Michael’a Zaworotko, gdzie byłam zatrudniona od lutego 2017 do stycznia 2018. W tym czasie moja praca koncentrowała się na badaniach strukturalnych kryształów jedno- i wieloskładnikowych (szczególnie tych zawierających cząsteczki związków aktywnych biologicznie) oraz materiałów metalo-organicznych. Byłam również zaangażowana w projekty we współpracy z przemysłem (np. z firmą Syngenta) oraz w przygotowywanie wniosków grantowych dla partnerów przemysłowych (np. dla firmy Roche). Moja praca na Uniwersytecie Limerick oraz późniejsza współpraca z grupą prof. Zaworotki, zaowocowała publikacjami [H5]-[H7], [A2], [A4], [A7], [A11]-[A15].

Po powrocie na Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w lutym 2018 roku wykorzystałam doświadczenie zdobyte podczas stażu podoktorskiego, aby stać się bardziej samodzielnym badaczem. Moje zainteresowania skupiłam na kryształach aktywnych substancji farmaceutycznych, a także na wpływie warunków wysokiego ciśnienia i zmiennej temperatury na kryształy o złożonym składzie (kryształy wieloskładnikowe i materiały metalo-organiczne typu gość-gospodarz), a w 2020 roku opublikowałam moją pierwszą pracę, jako autor korespondencyjny (artykuł [A8]).

W czerwcu 2021 roku otrzymałam grant SONATA, zatytułowany „*Określenie zależności pomiędzy kwasowością koformerów a ciśnieniem transferu protonu w kwasowo-zasadowych kokryształach*”, którego jestem kierownikiem do dnia dzisiejszego. Celem projektu jest ustalenie zależności między różnicą w pK_a koformerów a ciśnieniem wymaganym do zainicjowania transferu protonu w fazie stałej. Korelacja tych dwóch parametrów pozwoliłaby na precyzyjne planowanie eksperymentów mających na celu transformację kokryształów w sole, co może być użyteczne przemysłowo. Pomimo przerw w pracy nad projektem, spowodowanych ciężką oraz następującymi po niej urlopami macierzyńskim i rodzicielskimi, dotychczasowe wyniki pracy zrealizowanej w ramach projektu zostały już opublikowane w trzech artykułach ([H1]-[H3]).

Oprócz działalności naukowej, angażowałam się również w działalność dydaktyczną, zarówno jako doktorantka, jak i adiunkt. Prowadziłam zajęcia (laboratoryjne, seminaria i ćwiczenia rachunkowe) ze studentami studiów I stopnia oraz studentami z wymiany międzynarodowej, uczestniczącymi w programach Erasmus+ i SERP+. Od roku akademickiego 2023/2024 jestem koordynatorem i wykładowcą przedmiotu Basic Physical Chemistry I dla studentów studiów międzynarodowych. Jako doktorantka pomagałam w opiece nad pracą magisterską wykonywaną w Zakładzie Chemii Materiałów, natomiast jako adiunkt byłam promotorem pomocniczym jednej rozprawy doktorskiej oraz promotorem jednej pracy magisterskiej i licencjackiej.

W trakcie mojej pracy naukowej otrzymałam kilka nagród i stypendiów. W 2012 i 2014 roku przyznano mi I nagrodę w konkursie Poznańskiego Oddziału Polskiej Akademii Nauk na najlepszą oryginalną pracę naukową napisaną przez doktoranta. W 2016 roku otrzymałam stypendium dla młodych badaczy z poznańskiego środowiska naukowego oraz zostałam laureatką stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. W latach 2020–2022 otrzymywałam dodatek dla młodych pracowników wykazujących się największą produktywnością naukową. Byłam również laureatką Nagrody Zespołowej Rektora Uniwersytetu

im. Adama Mickiewicza za osiągnięcia naukowe i organizacyjne (w latach 2013, 2015, 2017 i 2019) oraz Indywidualnej Nagrody I stopnia za osiągnięcia naukowe w 2020 roku.

Podsumowując, moje dotychczasowe osiągnięcia obejmują 33 publikacje naukowe w czasopismach indeksowanych w bazie Journal of Citation Reports, z czego w 16 jestem autorem wiodącym, a w 6 korespondencyjnym. Ich łączny Impact Factor (z roku publikacji) wynosi 170,437. Całkowita liczba cytowań (bez autocytowań) publikacji, których jestem współautorką, wynosi 545 według bazy Web of Science i 550 według bazy Scopus (stan na dzień 30. Stycznia 2025), natomiast mój indeks Hirscha h wynosi 14. Prezentowałam również szereg prezentacji ustnych i plakatowych na seminariach i konferencjach krajowych i międzynarodowych, w tym jeden wykład na zaproszenie.

.....
(podpis wnioskodawcy)