

**Reviewer's report on PhD thesis "Hirshfeld Atom Refinement of Crystal Structure and Experimental Wavefunction Fitting – Applying New Approaches in Modern Crystallography to Refinement of Diffraction Data" by Magdalena Woińska, MSc.**

PhD thesis of Magdalena Woińska, MSc. was aimed at Hirshfeld Atom Refinement (HAR) and in the more general context at X-ray Wavefunction Refinement (HWR). Both techniques mentioned are new in the field and define one of the pillars of Quantum Crystallography which takes over the term Charge Density in the community. Still, further improvement, development and benchmarking is needed to establish the capabilities of HAR and XWR methods. The subject of the PhD thesis of Magdalena Woińska, MSc. is a detailed exploration of capabilities of HAR and XWR methods offering a detailed description and analysis of the results, including a very broad and appropriate list of references.

The thesis itself amounts 177 page with 289 references, and includes 171 pages of supplementary materials. The thesis has a well organized structure with introductory part describing the state of the art in the field and the aims of the thesis. The theoretical section introduces the essential background of X-ray diffraction experiments, the new methods used (HAR and XWR) and the computational chemistry framework (applications of quantum mechanics). The results section is well subdivided into three major subchapters. First one deals with the usage of HAR for determining hydrogen positions and Atomic Displacement Parameters (ADPs) for intra- and intermolecular hydrogen bonds. The second subchapter deals with a statistical assessment of the accuracy of HAR in 81 structures of high quality/resolution data comparing to Independent Atoms Model (IAM) and neutron diffraction results. The last subchapter presents the application of XWR method and the analysis of the results in a topological perspective. The thesis on its own defines the edge of application of HAR methods, and provides further tests for the XWR approach. I have to highlight the list of references which is put together within the thesis, giving a great overview of works on HAR and XWR as well as of alternative methods such as pseudo atom databases, for instance. Let me emphasize again that the pilot and large scale test of the HAR and XWR procedures presented in the thesis is very valuable and very up to date. Foremostly, the first two results chapters present the potential of the HAR methods to obtain and determine hydrogen positions and ADPs from X-ray diffraction experiments. I would like to also highlight that the data described in the second results chapter could be employed as a basis for further and more detailed works on HAR. The obtained HAR data could be possibly taken as an extension of

currently available data in crystallographic databases. The discussion of the XWR is also fruitful in obtained results and the performed topological analysis. Still, further studies of XWR method have to be done and even strategies have to be employed as critically sealed by Magdalena Woińska, Msc. in her thesis. Because most of the work presented within the thesis has been published in peer reviewed scientific journals, I do not see much concern about the scientific value of the work presented by Magdalena Woińska, Msc. Furthermore, the complete list of her eight peer reviewed current contents publications listed within the CV, including two Masters studies finished and two PhD. studies undertaken, point toward great scientific level, skill and courage of the author, not to forget more than 50 citations on the original works of the author (excluding autocitations, found in Web of Science, 12.Sept.2017 search). Thus, I can conclude that the thesis itself is a compilation of original thoughts and unique contributions to the emerging field of Quantum Crystallography. In addition, several of the methodological and theoretical aspects have been put under new spot light and into a new perspective.

I have the following few formal comments to the presented thesis:

- I do not fully appreciate that references indexing begins from chapter 2, although many scientific achievements and works are mentioned throughout the entire chapter 1.
- On page 3, I am wondering about the statement “obtaining an improved model of experimental electron density” when you use a theoretical approach based on computational chemistry models to obtain the electron density so is the term “experimental electron density” at the place?
- On page 3 you state “less vulnerable to the influence of experimental errors”, but how about the errors/bias of choosing a given theoretical approach (functional / basis set / Hamiltonian)?
- At page 20 chapter 2.1.6, you discuss electron density and the structure factor evaluations, in a section which is not related to quantum mechanics methods although you introduce this treatment explicitly within this chapter. Furthermore, I do not agree with the title of chapter 2.1.6, it has definitely to do with structure factors evaluation in wave function methods, but not with X-ray constrained wavefunction methods which are presented later in the thesis.
- I am not certain about the effects denoted  $jPLA$  which are mentioned on page 26. Are these effects treated during data measurement and hence are closely related to machine dependent software?
- On page 46, you mention the convergence criterion for HAR of 0.01. Is this a keyword which can be manipulated from the input file or is this an hard coded variable in the program? If a keyword ain't available, where in the code one has to change this HAR convergence threshold, to enforce a more strict convergence criterion? Are there any other alternatives to obtain a more tight refinement?

Nevertheless, the raised comments do not lower the scientific contribution presented within the thesis which puts together a very solid results and author work, including much patient to address the appropriate references. I will appreciate it, if the author wants to pay attention to any of the raised comments due to curiosity of the reviewer himself.

Furthermore, I would have the following two topics as the subject of a general discussion during the defence of the thesis:

- 1) Upon the experience of the author, what is the sufficient experimental data needed for a successful HAR refinement, apparently HAR does not need as many fitting parameters comparing to multipolar refinement, hence one can focus more on the accuracy of experiment than the amount of data? What is in authors opinion more important in the experimental data collection: high angle diffractions, data completeness and/or data consistency (e.g. avoiding scaling factors issues in the  $\sin\theta/\lambda$  diagrams such as variation of scale factor with respect to resolution plot, etc.).
- 2) I am sure that you are aware of the question about when to stop the fitting when one is doing XCW fitting. What was your criterion to stop XCW step during XWR? Furthermore, what has been the profit of XWR over HAR results, e.g. what is the residual HAR density not accounted for in Figure 3.16? What is in your opinion the advantage of XWR method, what kind of information could you identify within your XWR results?

Let me conclude, that the PhD thesis of Magdalena Woińska, MSc. represents a valuable contribution to the existing state of the art research with setting the current edge in the application of HAR and XWR methods. Taking into consideration the great amount of work which is compiled within one single thesis which is far beyond average I am fully supporting that the thesis of Magdalena Woińska MSc. deserves distinctions (honours). I recommend it as the basis for her dissertation defence. After a successful defence I propose awarding Magdalena Woińska MSc. with the academic degree "Philosophiae doctor (PhD)".

In Bratislava  
12<sup>th</sup> September 2017



doc. Ing. Lukáš Bučinský, PhD.

**Recenzja pracy doktorskiej pt. “Hirshfeld Atom Refinement of Crystal Structure and Experimental Wavefunction Fitting – Applying New Approaches in Modern Crystallography to Refinement of Diffraction Data” (“Udokładnienie struktury metodą atomów Hirshfelda i dopasowanie eksperymentalnej funkcji falowej – zastosowanie nowych technik współczesnej krytalografii w udokładnieniu danych dyfrakcyjnych”) autorstwa mgr Magdaleny Wońskiej.**

Przedmiotem pracy doktorskiej mgr Magdaleny Wońskiej było udokładnienie metodą atomów Hirshfelda (Hirshfeld Atom Refinement, HAR) oraz, w bardziej ogólnym kontekście, udokładnienie eksperymentalnej funkcji falowej (X-ray Wavefunction Refinement, XWR). Obie wymienione techniki są nowością na polu badań krytalograficznych i stanowią jeden z filarów krytalografii kwantowej, dziedziny która ukształtowała się w wyniku rozwoju badań gęstościowych (analiza gęstości elektronowej w kryształach). Dlatego też dalsze udoskonalanie, rozwój i testowanie wymienionych technik są niezbędne, by w pełni poznać możliwości metod HAR i XWR. Tematem pracy doktorskiej mgr Magdaleny Wońskiej jest szeroko zakrojona analiza możliwości metod HAR i XWR połączona ze szczegółowym opisem uzyskanych wyników wraz z wyczerpującą bibliografią.

Właściwa część dysertacji obejmuje 177 stron z 289 odnośnikami literaturowymi, zaś kolejnych 171 stron stanowią materiały uzupełniające. Pracę cechuje dobrze zorganizowana struktura ze wstępem opisującym cele pracy i aktualny stan wiedzy w dziedzinie będącej przedmiotem badań. Rozdział teoretyczny wprowadza najistotniejsze podstawy rentgenowskich badań dyfrakcyjnych, nowych metod wykorzystanych w opisanych badaniach (HAR i XWR) oraz podstaw chemii obliczeniowej (zastosowań mechaniki kwantowej). Rozdział zawierający opis otrzymanych wyników jest słusznie podzielony na trzy główne podrozdziały. Pierwszy z nich opisuje wykorzystanie metody HAR do wyznaczenia pozycji atomów wodoru i czynników temperaturowych (Atomic Displacement Parameters, ADPs) dla wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań z udziałem atomów wodoru. Drugi podrozdział zawiera analizę statystyczną dokładności metody HAR na przykładzie 81 struktur krytalicznych otrzymanych przy wykorzystaniu danych o wysokiej jakości i rozdzielczości, wraz z porównaniem do wyników otrzymanych przy użyciu modelu niezależnych atomów (Independent Atoms Model, IAM) i dyfrakcji neutronowej. Ostatni podrozdział przedstawia zastosowanie metody XWR i analizę wyników z perspektywy topologii. Rozprawa wyznacza aktualne granice zastosowania metody HAR i przedstawia wyniki testów techniki XWR, dalszego rozszerzenia HAR. Muszę zwrócić uwagę na zamieszczoną w pracy listę odnośników literaturowych, która stanowi świetny przegląd prac dotyczących metod HAR i XWR, a także alternatywnych metod, takich jak np. zastosowanie baz pseudoatomów. Chciałbym jeszcze raz podkreślić, że przedstawione w rozprawie pilotażowe testy wykonane na dużą skalę dla procedur HAR i XWR stanowią bardzo wartościowy i aktualny wkład w badanej dziedzinie. Przede wszystkim, pierwsze dwa podrozdziały zawierające wyniki przedstawiają możliwości metody HAR w zakresie wyznaczania pozycji i czynników temperaturowych atomów wodoru na podstawie rentgenowskich eksperymentów dyfrakcyjnych. Chciałbym również zaznaczyć, że dane opisane w poświęconym prezentacji wyników rozdziale drugim mogłyby być wykorzystane jako podstawa do dalszych i bardziej szczegółowych prac z tematyki HAR. Uzyskane dane z udokładnień HAR mogłyby zostać użyte w celu poszerzenia aktualnie dostępnych danych w bazach krytalograficznych. Przedstawiona dyskusja metody XWR obejmuje uzyskane wyniki i przeprowadzoną analizę topologiczną. Metoda XWR powinna

jednak zostać poddana dalszym badaniom, uwzględniającym również użycie specjalnych strategii, jak to krytycznie zostało podsumowane przez mgr Magdalenę Wońską w jej rozprawie. Ponieważ większość wyników opisanych w pracy doktorskiej została opublikowana w recenzowanych czasopismach naukowych, nie mam wątpliwości co do wartości naukowej pracy przedstawionej przez mgr Magdalenę Wońską. Ponadto, całkowita lista ośmiu recenzowanych publikacji zawarta w CV, wraz z dwiema ukończonymi pracami magisterskimi i dwoma typami rozpoczętych studiów doktoranckich, wskazują na znakomity poziom naukowy, umiejętności i odwagę autorki; nie można również zapomnieć o ponad 50 cytowaniach prac oryginalnych autorki (z wyłączeniem autocytowań, zgodnie z informacjami pochodzącymi z Web of Science z dnia 12 września 2017). Zatem, mogę stwierdzić, że sama rozprawa jest kompilacją oryginalnych myśli i unikalnego wkładu do kształtującej się właśnie dziedziny krystalografii kwantowej. W dodatku, kilka metodologicznych i teoretycznych aspektów zostało ukazanych w nowym świetle i z nowej perspektywy. Mam kilka następujących formalnych uwag do przedstawionej pracy doktorskiej:

- Nie w pełni podoba mi się zamieszczenie indeksowanych odnośników literaturowych począwszy dopiero od rozdziału 2, mimo że wiele naukowych osiągnięć i prac jest wspomnianych w całym rozdziale 1.
- Na stronie 3 mam wątpliwości odnośnie stwierdzenia “uzyskanie poprawionego modelu eksperymentalnej gęstości elektronowej” (“obtaining an improved model of experimental electron density”), podczas gdy w celu uzyskania gęstości elektronowej wykorzystane zostało podejście teoretyczne oparte na modelach chemii obliczeniowej. Tak więc, czy użycie terminu “eksperymentalna gęstość elektronowa” (“experimental electron density”) jest w tym wypadku na miejscu?
- Na stronie 3 pada stwierdzenie “mniej podatny na wpływ błędów eksperymentalnych” (“less vulnerable to the influence of experimental errors”), jednakże co z błędami/obciążeniem statystycznym związanymi z wyborem danego podejścia teoretycznego (funkcjonał / baza / hamiltonian)?
- Na stronie 20 w rozdziale 2.1.6 wprowadzone zostało szacowanie gęstości elektronowej i czynnika struktury w rozdziale nie związanym z metodami mechaniki kwantowej, podczas gdy metody te są wprost przedstawiane w tym rozdziale. Ponadto, nie zgadzam się z tytułem rozdziału 2.1.6; z pewnością ma on wiele wspólnego z szacowaniem czynnika struktury w metodach wykorzystujących funkcję falową, ale nie z metodami opartymi na dopasowaniu eksperymentalnej funkcji falowej (X-ray constrained wavefunction methods), które są przedstawione dalej w rozprawie.
- Nie jestem pewien co do efektów oznaczonych jako *jPLA*, które zostały wspomniane na stronie 26. Czy te efekty są uwzględniane podczas wykonywania pomiaru danych i w związku z tym są blisko związane z oprogramowaniem aparatury badawczej?
- Na stronie 46, wspomniane jest kryterium zbieżności dla metody HAR, którego wartość wynosi 0.01. Czy jest to wartość, którą można zmieniać z poziomu inputu czy jest ona na stałe zapisana w kodzie programu? Jeżeli odpowiednia komenda nie jest dostępna, w jakim miejscu znajduje się fragment kodu, który pozwala na zmianę tego kryterium zbieżności metody HAR w celu narzucenia ostrzejszego kryterium zbieżności? Czy istnieją jakiegokolwiek inne sposoby uzyskania udokładnienia o ostrzejszym kryterium zbieżności?

W ostatecznym rozrachunku, podane uwagi nie umniejszają wartości naukowej badań przedstawionych w rozprawie, która stanowi zestawienie bardzo solidnych wyników i pracy autorki, łącznie ze staraniami dołożonymi w celu umieszczenia odpowiednich odnośników literaturowych. Chociażby z czystej ciekawości doceniłbym, jeśli autorka zechciałaby zwrócić uwagę na zamieszczone komentarze.

Ponadto, proponuję następujące dwa tematy jako przedmiot ogólnej dyskusji podczas obrony pracy doktorskiej:

1) Zgodnie z doświadczeniem autorki, jakie dane eksperymentalne są wystarczające dla przeprowadzenia udanego udokładnienia HAR; najwyraźniej HAR nie wymaga tak wielu parametrów w porównaniu z udokładnieniem multipolowym, czy można zatem skupić się bardziej na dokładności eksperymentu niż na ilości zmierzonych danych eksperymentalnych? Co jest w opinii autorki ważniejsze podczas pomiarów danych eksperymentalnych: wysokokątowa dyfrakcja, kompletność danych i/lub spójność danych (np. unikanie problemów z czynnikiem skali na wykresach  $\sin\theta/\lambda$ , takich jak zmiany czynnika skali w zależności od rozdzielczości na wykresie, itp.).

2) Autorka z pewnością jest świadoma istnienia problemu wyboru odpowiedniego momentu zakończenia procedury udokładnienia podczas dopasowania eksperymentalnej funkcji falowej (XCW fitting). Jakie było kryterium użyte przez autorkę, żeby zatrzymać procedurę XCW podczas udokładnienia XWR? Ponadto, jakie były korzyści wynikające z przeprowadzenia XWR w porównaniu z wynikami udokładnienia HAR, np. jaka jest gęstość rezidualna nie uwzględniona przez metodę HAR na rysunku 3.16? Jaka jest przewaga metody XWR według autorki, jaki rodzaj informacji mogłaby autorka zidentyfikować w swoich wynikach udokładnienia XWR?

Chciałbym zakończyć wnioskiem, że praca doktorska mgr Magdaleny Woźńskiej reprezentuje wartościowy wkład do aktualnych najnowocześniejszych badań oraz wyznacza obecne granice zastosowań metod HAR i XWR. Biorąc pod uwagę ogromną ilość włożonej pracy opisanej w obrębie jednej, wykraczającej daleko ponad przeciętną rozprawy, jestem w pełni przekonany, że doktorat mgr Magdaleny Woźńskiej zasługuje na wyróżnienie, o co będę wnioskować podczas obrony doktoratu. Po udanej obronie wnoszę o przyznanie mgr Magdalenie Woźńskiej tytułu naukowego doktora ("Philosophiae doctor (PhD)").

Bratysława,  
12 września 2017

doc. ing. Lukaš Bučinsky, PhD.