

Poznań, dnia 5 października 2022 roku

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Macieja Kamińskiego
„Chiroptical Spectroscopy of Small Elastic Organic Molecules”

Chiralność jest jednym z najbardziej fascynujących zjawisk występujących we Wszechświecie i może charakteryzować obiekty o zróżnicowanej wielkości od molekuł do spiralnych galaktyk. Stąd też chiralność jest przedmiotem zainteresowań naukowców reprezentujących różne dziedziny nauki, m.in. fizykę, chemię, biologię, medycynę jak i astronomię.

Podstawowymi metodami instrumentalnymi pozwalającymi na detekcję, analizę strukturalną oraz opis właściwości obiektów chiralnych są spektroskopia oraz rentgenografia. Spektroskopowe metody chiralooptyczne bazują na zróżnicowanym oddziaływaniu obiektów chiralnych ze spolaryzowanym promieniowaniem elektromagnetycznym. Zastosowanie metod chiralooptycznych jest kluczowe dla tych wszystkich dziedzin nauki, gdzie chiralność odgrywa kluczową rolę, co wiąże się m.in. z faktem, że niemal wszystkie biocząsteczki, produkty naturalne jak i większość leków są chiralne.

W przypadku metod chiralooptycznych pomiary mogą być wykonywane zarówno w fazie skondensowanej (roztwór, ciało stałe) jak i gazowej, aczkolwiek badania prowadzone dla roztworów są najczęściej stosowane. Ten sposób prowadzenia pomiarów niesie w sobie problem – na widmo wpływ ma zarówno konfiguracja jak konformacja cząsteczki i często wkład obydwu tych czynników w sumaryczne widmo jest trudny do oszacowania na podstawie dostępnych reguł empirycznych. Z drugiej strony jest to również zaleta metod chiralooptycznych – z reguły naturalnym środowiskiem molekuly, zwłaszcza o dużej biologicznej aktywności, jest roztwór, a nie ciało stałe, stąd określenie tzw. konformacji absolutnej dostarcza informacji potrzebnych, np.: przy projektowaniu substancji wiodących, leków czy też modelowaniu stereochemicznego przebiegu reakcji stereoselektywnych.

Jakkolwiek metody chiralooptyczne znane są od kilkudziesięciu, a nawet (tak jak

Prof. dr hab. Marcin Kwit
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
tel. +48 61 829 16-89
Marcin.Kwit@amu.edu.pl

www.stereochemia.amu.edu.pl

polarymetria) kilkuset lat, to problemy z korelacją dwuwymiarowego widma z trójwymiarową strukturą cząsteczki stanowiły znaczące ograniczenie w ich powszechnym zastosowaniu, wykraczającym poza prostą charakterystykę parametrem liczbowym. Zastosowanie, w połączeniu z pomiarami eksperymentalnymi, nowoczesnych metod obliczeniowych, bazujących głównie na teorii funkcjonałów gęstości, stało się w ostatnich latach przyczyną swoistego renesansu metod chiralooptycznych. Stałe podnoszenie możliwości współczesnych maszyn cyfrowych, z jednej strony, a komercjalizacja i dostępność przyjaznego użytkownikowi oprogramowania z drugiej, umożliwiły niespecjalistom z dziedziny chemii teoretycznej prowadzenie zaawansowanych obliczeń i korelacji strukturalnych.

Pozornie problem korelacji struktura-widmo można by uznać za rozwiązany, gdyby nie szereg przypadków trudnych, m.in. związków o złożonej dynamice strukturalnej, pozbawionych odpowiednich chromoforów, asocjujących, itp. Co więcej, ze względu na wciąż niedoskonałe metody odzwierciedlające oddziaływania substancja rozpuszczona – rozpuszczalnik, teoretyczne widma substancji specyficznie oddziałujących z rozpuszczalnikiem nierzadko bardzo zgrubnie odzwierciedlają eksperyment.

Praca doktorska Pana Macieja Kamińskiego, wykonana pod opieką Prof. Magdaleny Pecul-Kudelskiej, poświęcona jest wykorzystaniu metod chemii teoretycznej do obliczeń widm elektronowych i oscylacyjnych. Zarówno osoba Promotorki jak i renoma jednostki, w której praca została wykonana, gwarantują wysoki poziom merytoryczny badań prowadzonych przez Doktoranta.

Recenzowana rozprawa to klasyczna dysertacja, co obecnie jest, niestety, coraz rzadsze w przypadku prac doktorskich. Klasyczny podział na część literaturową, dyskusję wyników poprzedzoną opisem metodologii badań, konkluzje i cytowaną literaturę można w recenzowanej pracy wyróżnić.

W części literaturowej Autor pokrótce opisał najważniejsze odkrycia i teorie istotne dla rozwoju stereochemii ogólnie a metod chiralooptycznych w szczególności. Te ostatnie omówione są w osobnych rozdziałach, w których opis metody Autor rozpoczyna od podejścia fenomenologicznego a kończy na formalizmie matematycznym. Osobny, krótki fragment poświęcony został metodom teoretycznym używanym rutynowo w tego typu badaniach.

Generalnie, wszystkie istotne elementy związane z następnie omówionymi badaniami zostały opisane. Zapewne każdą z części można by (sztucznie) rozbudować, ale raczej kosztem przejrzystości pracy. Pewnym mankamentem jest brak cytowań np.: prac Grimmeo, które wydają się kluczowe dla rozwoju metodyki obliczeń widm chiralooptycznych.

Autor następnie opisuje metodologię badań, zarówno tych eksperymentalnych jak i *in silico*. Wskazane są przyczyny, dla których niektóre z eksperymentów nie mogły zostać wykonane, lub ich wykonanie było obarczone błędem. Część metodologiczna pracy nie budzi zastrzeżeń.

Wreszcie, w części czwartej i piątej omówione są wyniki i wnioski płynące z przeprowadzonych badań. Autor wykazał, m.in. wpływ rozmiaru bazy funkcyjnej i początku układu współrzędnych na obliczone znaki i siły rotatora przejść wzbronionych dla zestawu modelowych cząsteczek, wpływ ośrodka na strukturę różnych form cysteiny a także wpływ przyjętej metodologii poszukiwań konformacyjnych i modelu rozpuszczalnika na obliczone widma ramanowskiej aktywności optycznej i wibracyjnego dichroizmu kołowego. W części obliczeń została zastosowana zmodyfikowana wersja programu Dalton.

Nie jest moim celem detaliczne opisywanie dokonań Autora, przedstawi je zapewne podczas publicznej obrony, natomiast chciałbym się odnieść do niektórych z nich.

Praca zatytułowana jest (w tłumaczeniu na język polski): „Widma chiralooptyczne niewielkich, elastycznych molekuł organicznych”. Termin „elastyczne molekuły organiczne” wydaje mi się niezbyt fortunny i jak mi niekam zostać użyty jako określenie cząsteczek charakteryzujących się dużą dynamiką strukturalną. Jeżeli tak, to lepszym określeniem byłoby „cząsteczki konformacyjnie labilne”, o ile do tychże Autor zalicza również badane związki karbonylowe.

Długofalowym celem przyświecającym badaniom Autora jest opracowanie metodologii pozwalającej na dogodną korelację pomiędzy widmem a strukturą. Jakie informacje strukturalne można wyciągnąć z obliczeń poświęconym modelowym ketonom? Nie krytykuję faktu, że są to związki o znanej konfiguracji absolutnej, bo takie podejście w przypadku testowania nowych metod obliczeniowych jest ogólnie przyjęte i usprawiedliwione. Raczej oczekiwałbym próby powiązania otrzymanych wartości z elementem chiralności występującym w cząsteczce i/lub konformacją badanego układu. Wreszcie, czy przewidywania teoretyczne są zgodne z eksperymentem?

Układem modelowy, na którym Autor testował przyjętą metodologię obliczeń sił rotatora przejść spinowo wzbronionych był nadtlenek wodoru, który ma tę zaletę, że jest czteroatomową cząsteczką mogącą przyjmować chiralne konformacje i tę wadę, że jako substancja nie jest optycznie czynny. Jaki parametr (obliczona wartość) decydowała, że dana metoda jest optymalna i może być zastosowana dla przypadków innych, większych cząsteczek.

Obliczone widma oscylacyjne były porównywane z eksperymentalnymi. W niektórych przypadkach widać rozbieżności, w innych obydwie metody dają bardziej homogeniczne wyniki. Czy były prowadzone porównania ilościowe (np.: z użyciem programu SpecDis)?

Eksperymentalne badania strukturalne cysteiny prowadzone były przy pomocy metod oscylacyjnych. Czy Autor rozważał zastosowanie polarymetrii, konkretnie dyspersji skręcalności optycznej? Ta metoda ma tę zaletę, że pozwala na pomiary w znacznie szerszym zakresie stężeń (do $10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$), co może być istotne w przypadku substancji polarnych i asocjujących.

To co razi stereochemika, to traktowanie kąta dwuściennego i torsyjnego jako synonimów. Struktury pokazane na rysunku 12.8 nie są czytelne (np.: w przypadku konformeru o najniższej energii wydaje się, że proton SH jest skierowany w stronę dodatnio naładowanego atomu azotu). Tabela z danymi liczbowymi, tj. wartościami kątów dwuściennych/torsyjnych lub opis konformerów zgodny z konwencją Klyne-Preloga zdecydowanie pomógłby.

Praca mgr. Macieja Kamińskiego może być potraktowana przez czytelnika jako próba odpowiedzi na pojawiające się w sposób naturalny pytanie, czy przy ogromnych możliwościach jakie oferuje chemia obliczeniowa wszystko jest możliwe do przewidzenia na drodze teoretycznej. Okazuje się, że nie i każde narzędzie musi być stosowane ze świadomością jego ograniczeń.

Wyniki badań, w których uczestniczył Doktorant, zarówno te bezpośrednio związane z realizowaną pracą jak i projektów „pobocznych” zostały opublikowane w trzech pracach zamieszczonych w czasopismach z tzw. Listy JCR. Jest to wynik zadowalający jak na etap kariery naukowej Doktoranta.

Reasumując, stwierdzam, że oceniana praca spełnia warunki stawiane przez ustawę *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, co upoważnia mnie do skierowania wniosku do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne, Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie mgr. Macieja Kamińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

