

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Piotra F. J. Lipińskiego pt.:  
*„Nowe aspekty chiralnej analizy QSPR”*

Tematyka rozprawy doktorskiej mgr Piotra F. J. Lipińskiego dotyczy bardzo ważnego w chemii organicznej i dziedzinach pokrewnych ilościowego opisu chiralności a także wpływu podstawnika na tę właściwość cząsteczek chemicznych. Co więcej - przedstawia ona próbę zastosowania ilościowych miar chiralności w regresyjnym opisie właściwości chemicznych, farmakologicznych i innych, znanym pod akronimem QSPR. Jest to próba systematycznego podejścia do tego niekonwencjonalnego problemu, jakim jest kwantyfikacja chiralności oraz wprowadzenie "indeksu chiralności" i w tej sytuacji osoba promotora, Prof. dr hab. J. Cz. Dobrowolskiego, była gwarancją wysoce profesjonalnego zastosowania metod obliczeniowych oraz głębokiego i wnikliwego potraktowania otrzymanych rezultatów.

Rozprawa napisana jest w języku angielskim i jest zgodna z wymogami ustawowymi. Składa się ona z bardzo zwięzłego streszczenia w języku polskim i angielskim, dosyć lakonicznego wstępu wraz z podaniem celu pracy a także przedstawieniem najważniejszych osiągnięć zawartych w trzech wielo-autorskich publikacjach stanowiących ustawowe uzupełnienie rozprawy. Na podstawie oświadczeń współautorów wnioskuję, że wkład Doktoranta był dominujący. Omówię teraz poszczególne fragmenty oraz rozdziały/publikacje rozprawy.

Na stronach 8 - 25 doktorant przedstawia podstawy analizy QSPR - czyli ilościowych zależności między strukturą i właściwościami cząsteczek. Jest to bardzo zwięzłe, ale też wystarczająco precyzyjne przedstawienie podstawowych pojęć i metod stosowanych w dziedzinie zastosowań QSPR. Duży fragment tej części rozprawy poświęcony jest chiralności i jej deskryptorom - jest to bardzo ważna część opracowania, ponieważ rozprawa jest poświęcona tej problematyce. Następnie doktorant przedstawia podsumowanie swoich badań - jest to omówienie trzech publikacji (2.2., 2.4., i 2.5.) oraz dwóch opracowań przygotowywanych do druku (2,3, i 2.6.), ale nie należących do rozprawy. Jest to pewna

niezręczność formalna, ale w ten sposób pokazany jest kompleksowy charakter prowadzonych badań.

(i) Publikacja 1 (2.2. w rozprawie) dotyczy ilościowych miar chiralności jako deskryptorów QSPR. Zaproponowany jest nowy ilościowy deskryptor chiralności  $^{SR}CM(A)$  [skrót od *Sinister-Rectus (similarity) Chirality Measure*] zdefiniowany jako minimum znormalizowanych sum wszystkich odległości kartezjańskich pomiędzy punktami zbioru i ich odbiciami w płaszczyźnie. Jak wynika z porównania wartości  $^{SR}CM(A)$  uzyskanych na podstawie geometrii cząsteczek z *Cambridge Structural Database* dla zwitterjonowych aminokwasów oraz wartości obliczonych teoretycznie (na poziomie B3LYP/6-31G\*\*), pomiędzy uzyskanymi wynikami zachodzi wyraźna korelacja liniowa, co uprawomocnia posługiwanie się metodami obliczeniowymi. Dzięki temu, posługując się metodami obliczeniowymi, Doktorant mógł określić, w jakim stopniu parametr chiralności  $^{SR}CM(A)$  zależy od wyboru charakteru punktów wziętych do minimalizacji (rodzaj atomu, masa, ładunek) wspomnianych wyżej odległości kartezjańskich. Liczne przedstawione w publikacji regresje liniowe między różnie zdefiniowanymi minimalizacjami  $^{SR}CM(A)$  wskazują na dobre zależności korelacyjne. Szkoda, że przy okazji prezentacji liniowych regresji nie podawano wartości współczynnika kierunkowego mówiącego o czułości korelowanych wielkości.

Bardzo ważnym elementem omawianej publikacji jest przedstawienie deskryptora chiralności  $^{SR}CM(A)$  w analizie powinowactwa 21 cząsteczek sterydów do SHBG (*sex hormone binding globulin*) jako chiralne uzupełnienie do dwóch deskryptorów o charakterze elektrostycznym (Q4 i Q5). Wynik jest bardzo obiecujący, ale w jakim stopniu obniży się współczynnik determinacji, gdy usunie się czynnik chiralny: innymi słowami - czy nie można było oszacować wag dla trzech występujących w regresji deskryptorów?

Mimo powyższych uwag, publikacja jest nowatorska i oceniam ją bardzo wysoko uważając za kluczową dla rozwoju zastosowań deskryptorów chiralności w QSPR.

(ii) Publikacja 2 (2.4. w rozprawie) dotyczy wpływu podstawników na widma oscylacyjnego dichroizmu kołowego w 5-podstawionych 1-cyjano bądź 1-izocyjano pochodnych indenu, a tym

samym jest to tematyka blisko spokrewniona z zagadnieniem chiralności. Obliczone teoretycznie widma VCD pozwoliły na wykazanie, że zarówno położenia pasm  $\nu(\text{CN})$  oraz  $\nu(\text{NC})$  jak i intensywności IR oraz VCD dobrze korelują ze stałymi Hammetta. Korelacje intensywności względem  $\rho_{\text{EDA}}$  okazały się nieliniowe. Wydaje się, że opis nieliniowy jest mniej konstruktywny niż przybliżenie tych krzywych dwoma przybliżonymi prostymi - dla  $\rho_{\text{EDA}} < 0$  są one słabo nachylone, a dla  $\rho_{\text{EDA}} > 0$  znacznie silniej. Można to powiązać z elektrono-akceptorowym charakterem grup NC oraz CN. Z definicji, wartości ujemne  $\rho_{\text{EDA}}$  są dla podstawników elektrono-akceptorowych i stąd mniejszy ich wpływ na intensywności VCD  $\nu(\text{C}^*\text{H})$ . Podobnie nieliniowość zależności MDTM od stałych Hammetta lepiej da się zinterpretować przy pomocy dwóch przybliżonych prostych.

(iii) Publikacja 3 (2.5. w rozprawie) jest poniekąd kontynuacją idei, które wynikają z poprzedniej publikacji, dotyczą tych samych układów lecz zajmuje się głównie zastosowaniem ilościowych miar chiralności CCM oraz  $^{\text{SR}}\text{CM}$ . Rozpatrywane są trzy rodzaje układów pochodnych (i) 5-podstawionego 1-cyjano-indenu, (ii) ten sam układ ale bez podstawnika, lecz z uwzględnieniem jego wpływu na strukturę, oraz (iii) tylko pierścień z elementem chiralnym. Dla tych trzech grup policzone zostały  $^{\text{SR}}\text{CM}$  oraz CCM i poddane trzem rodzajom analizy:

(a) wzajemnej korelacji między w/w indeksami chiralności z uwzględnieniem sposobu minimalizacji odległości,

(b) zależności  $^{\text{SR}}\text{CM}$  oraz CCM od danych spektralnych IR oraz VCD i

(c) zależności od parametrów podstawnikowych.

Wyniki okazały się bardzo istotne - dobór fragmentu molekularnego oraz sposobu minimalizacji mogą mieć znaczący wpływ na ostateczny obraz przedstawiony przez indeks chiralności. Zależności danych spektralnych IR oraz VCD od  $^{\text{SR}}\text{CM}$  są liniowe dla układów bez podstawnika lecz z uwzględnieniem jego wpływu na strukturę ale tylko w przypadku  $\nu(\text{CN})$ , natomiast dla  $\nu(\text{C}^*\text{H})$  są to już zależności krzywoliniowe. Ważnym wynikiem wydają się być dobre korelacje  $^{\text{SR}}\text{CM}$  oraz CCM dla fragmentu pięciocłonowego (i z centrum chiralności) i w nieco mniejszym stopniu dla układów bez podstawnika, lecz z uwzględnieniem jego wpływu na strukturę

względem stałych podstawnikowych oraz pEDA. Nie bardzo rozumiem dlaczego Fig 2 w publikacji przedstawia regresję stałej podstawnikowej vs CCM, podczas gdy w zastosowaniach równania Hammetta jest regułą zależność odwrotna? Ale pomimo tych uwag, oceniam przedstawione wyniki oraz interpretacje w tej publikacji jako pionierskie w skali światowej i stanowiące ważny punkt wyjścia do dalszych badań nad relacją między indeksami chiralności a efektami elektronowymi pochodzącymi od podstawników.

Godnym uznania jest nowatorski charakter wykonanych badań - odnoszę wrażenie że to może być początek dalszych pogłębionych studiów dotyczących natury chiralności i wpływu na jej charakter pochodzący od efektów elektronowych w strukturze.

Reasumując z całym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Piotra F. J. Lipińskiego spełnia z nadmiarem wymagania ustawowe dla rozpraw doktorskich i wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej o dopuszczenie Go do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie, z uwagi na bardzo wysoki poziom opiniowanej rozprawy, szeroki zakres i nowatorski charakter wykonanych badań a także kreatywność w ich interpretacji wnioskuję o nadanie mgr. Piotrowi F. J. Lipińskiemu stopnia doktora nauk chemicznych z wyróżnieniem.

Warszawa, 3. XI. 2015.

  
T. M. Krygowski