



Poznań, dnia 5 maja 2016 roku

Recenzja pracy doktorskiej mgr Piotra Lipińskiego pt. "Novel aspect of chiral QSPR analysis"

Chiralność jest jednym z najciekawszych, ale i stosunkowo mało poznanych zjawisk występujących we Wszechświecie. W potocznym rozumieniu, chiralność jest cechą niektórych związków chemicznych i układów supramolekularnych. Chiralność ma szczególne znaczenie w przypadku syntezy asymetrycznej oraz w przypadku możliwych oddziaływań związków aktywnych biologicznie, głównie chiralnych leków, ze specyficznymi receptorami.

Według definicji IUPAC chiralność to właściwość charakteryzująca obiekty (lub przestrzenne ułożenie punktów lub atomów), które nie dają się nałożyć na swoje odbicia lustrzane. Innymi słowy, taki obiekt nie może charakteryzować się obecnością elementów symetrii drugiego rodzaju, czyli płaszczyzny symetrii, centrum inwersji lub osi przemiennej. Jeżeli obiekt daje się nałożyć na swoje odbicie lustrzane to wówczas jest on - z definicji - achiralny.

Według powyższej definicji mamy do czynienia z sytuacją zero-jedynkową, gdyż obiekt jest chiralny albo nie jest i nie ma tu możliwości występowania sytuacji pośrednich.

Definicja chiralności została tu przytoczona nieprzypadkowo, ponieważ dysertacja mgr Piotra Lipińskiego dotyczy ogólnie rzecz biorąc chiralności i wpisuje się w trend badań prowadzonych w zespole prof. Jana Cz. Dobrowolskiego, pod którego opieką recenzowana praca została wykonana. Osoba promotora jest też gwarancją wysoce profesjonalnego zastosowania metod chemii teoretycznej i wnikliwej analizy otrzymanych danych.

Praca doktorska mgr. Piotra Lipińskiego napisana jest w języku angielskim i stanowi cykl kilku prac opatrzonych komentarzem. Komentowane prace zostały opublikowane w czasopiśmie z tzw. Listy Filadelfijskiej i o dużym indeksie wpływu, mianowicie *RSC Adv.* (2 prace) i *J. Chem. Inf. Model.* (1 praca). Sumaryczny indeks wpływu wynosi, około 12, co jest dobrym rezultatem. Prace publikowane w dobrych czasopiśmie przechodzą drobiazgową ocenę merytoryczną stąd czuję się zwolniony ze szczegółowej ich analizy. Pewne uwagi i pytania pozwolę sobie zamieścić w dalszej części.

Dodatkowo do dysertacji załączone zostały 3 manuskrypty będące w trakcie procesu

publikacyjnego, ale według Autora niebędące formalną podstawą doktoratu. Jak zdążyłem się zorientować jedna z tych prac została również opublikowana.

Z obowiązku dodaję, że do czasu sfinalizowania tej recenzji całkowity dorobek naukowy mgr. Piotra Lipińskiego obejmował 8 publikacji w czasopismach z Listy Filadelfijskiej oraz współautorstwo jednego z rozdziałów w monografii poświęconej zastosowaniu metod spektroskopowych i teoretycznych w biologii i medycynie a także kilka artykułów popularno-naukowych.

W tym miejscu muszę przyznać, że nie jestem zwolennikiem tego typu podejścia do pisania prac doktorskich, które wydaje się być raczej zarezerwowane dla wniosków habilitacyjnych. Zestawienie publikacji i opatrzenie ich komentarzem jest wprawdzie dopuszczalne, prawdopodobnie ten sposób prezentacji wyników jest mniej czasochłonny dla autora, jednakże w mojej opinii nie do końca oddaje indywidualne dokonania doktoranta, zwłaszcza w przypadku prac wieloautorskich. W omawianym przypadku jest to widoczne zwłaszcza dla pracy z *J. Chem. Inf. Model.*, w której udział mgr. Piotra Lipińskiego wynosi 10%.

Ponadto odnoszę wrażenie, że Autor nie do końca konsekwentnie stosuje przyjętą konwencję. Manuskrypty, określone jako nie będące formalną podstawą doktoratu powinny zostać umieszczone w materiałach dodatkowych. W szczególności manuskrypt poświęcony wibracyjnemu dichroizmowi kołowemu, stanowiący fragment obszerniejszej monografii, w moim odczuciu nie wnosi za wiele do dysertacji, pojawiają się w nim błędy w nazewnictwie związków a załączenie jako przykładu, obliczonego widma VCD dla hipotetycznej cząsteczki (strona 2 manuskryptu II) uważam za pomysł wyjątkowo nietrafiony.

Praca doktorska mgr. Piotra Lipińskiego podzielona jest na 7 rozdziałów poprzedzonych krótkimi streszczeniami w języku polskim i angielskim. Pierwszy rozdział stanowi bardzo skondensowane wprowadzenie do analizy QSAR, zwłaszcza w kontekście analizy związków chiralnych i określa obszar badawczy będący przedmiotem zainteresowań Autora dysertacji. O ważności tematyki świadczy dosyć pokaźna liczba odnośników literaturowych cytowanych w tej części rozprawy. Szkoda, że Autor nie pokusił się o pokazanie, czym poszczególne podejścia do analizy struktura-aktywność różnią się w praktyce.

W drugiej części Autor stawia hipotezy badawcze i komentuje publikacje oraz manuskrypty, których kopie zamieszczone zostały w ostatnim rozdziale.

Próba syntetycznego, z konieczności uproszczonego, opisu najważniejszego celu pracy Doktoranta sprowadza się do odpowiedzi na pytanie, *nota bene* pojawiające się regularnie w dysertacji, jak i omawianych artykułach: jak bardzo chiralny jest obiekt chiralny? Zarówno tak postawiony problem, jak i jego rozwiązanie można potraktować dwojako. Z jednej strony, dogmatycznie, można kwestionować cel badań tego typu, wychodząc ze skąd inąd słusznego założenia, że mając do czynienia z definicją jakościową, nie ma potrzeby sztucznie wprowadzać elementów ilościowych.

Z drugiej strony, właśnie to jakościowe podejście do chiralności, a dalej do konfiguracji absolutnej jest dalece niewystarczające w przypadku, gdy obowiązujące reguły CIP pozwalają jedynie na określenie ważności podstawników związanych z danym elementem chiralności. Prostą egzemplifikacją jest problem precyzyjnego (rozumianego jako matematyczny) opisu cząsteczek strukturalnie podobnych. Podejście fenomenologiczne prowadzi do oczywistej konstatacji, że strukturalnie zbliżone cząsteczki charakteryzują się np. tą samą konfiguracją absolutną centrum stereogenicznego a jeden ligand jest większy od drugiego. Natomiast takie podejście nie pozwala na ścisłe przewidywanie wpływu podstawników, gęstości elektronowej czy innych czynników strukturalnych na właściwości cząsteczki, zwłaszcza aktywność biologiczną.

Zagadnieniem ilościowego podejścia do struktury (chiralności) stanowi przedmiot pierwszej z prac będących podstawą dysertacji. Konkretnie, Autora interesowała kwestia powinowactwa wybranych steroidów do białka wiążącego hormony płciowe zaś jednymi z ilościowych parametrów, które pozwoliły na korelacje z danymi eksperymentalnymi było wyznaczenie miar chiralności. Zastosowana metodologia badań pozwoliła na osiągnięcie dobrej zgodności pomiędzy teoretycznymi i obserwowanymi wartościami powinowactwa steroidów do receptora. Temu tematowi, poświęcona jest również praca przygotowywana do wysyłki niebędąca jednak podstawą doktoratu.

Drugim z celów postawionych sobie przez Autora dysertacji jest próba korelacji pomiędzy parametrami spektralnymi, związanymi głównie ze spektroskopią oscylacyjną, typem podstawnika a następnie ilościowymi miarami chiralności. Wyniki tej części badań zostały opisane w dwóch z trzech będących podstawą dysertacji publikacjach (obie opublikowane w *RSC Adv.*).

Wpływ podstawnika na właściwości spektroskopowe jest szeroko znany, zwłaszcza w spektroskopii NMR i UV/ECD, w tym ostatnim przypadku podstawnik może być przyczyną odwrócenia znaku obserwowanych efektów Cottona jak również może znacząco wpływać na ich wielkość. Jak do tej pory nie ma szczegółowych opracowań dotyczących wpływu podstawnika na intensywność i znak pasm absorpcji w widmach wibracyjnego dichroizmu kołowego. I temu problemowi poświęcona została pierwsza z prac. W drugiej korelacje zostały rozszerzone o miary chiralności.

Jako układy modelowe zostały wybrane pochodne 1*H*-indenu, podstawione w położeniu 1 grupami cyjanową lub izocyjanową a w położeniu 5 różnymi, nierzadko dosyć egzotycznymi, z punktu widzenia chemika-organika, podstawnikami. Efektem prac Autora jest szereg korelacji wiążących różne parametry strukturalne z parametrami spektroskopowymi. Do tego fragmentu dysertacji mam jednakże kilka zastrzeżeń. Po pierwsze - jakimi względami kierował się Autor wybierając takie a nie inne układy modelowe i czy istnieją jakiegokolwiek dane eksperymentalne dotyczące badanych układów? Tego typu korelacje, bez odniesienia do danych eksperymentalnych są interesującym, ale niestety nieweryfikowalnym eksperymentem "in silico". Ponadto, co przy braku danych eksperymentalnych, jest wyznacznikiem poprawności otrzymanych wyników? Czy Autor przeprowadził obliczenia

korelacyjne z wykorzystaniem innych kombinacji funkcjonat/baza funkcyjna? Wreszcie, czy wykorzystanie, jako układu modelowego pochodnej cyklopentadienu, która jest achiralna, nie prowadzi do błędnych wyników i korelacji?

Główną część pracy kończą lakoniczne konkluzje będące w ścisłej relacji do hipotez stawianych na początku dysertacji.

Jak już wspominałem dysertacja napisana jest w języku angielskim, na tyle przystępnie na ile pozwalała tematyka pracy. Trochę razi używanie przez doktoranta skanów wzorów lub wykresów z publikacji, zwłaszcza tych, których był współautorem. Ponadto schematy 1-6 są *de facto* rysunkami, gdyż nie pokazują żadnej przemiany.

Praca Pana Piotra Lipińskiego jest dysertacją z założenia o charakterze metodologicznym, dotyczącą niezwykle ważnego zagadnienia stereochemii, jakim jest ilościowe określenie struktury cząsteczek. Jest to problemem nietrywialny i nie ma jednego, uniwersalnego rozwiązania. Praca ta wychodzi poza dogmatyczne podejście do chiralności, jako cechy wyłącznie jakościowej. Podobnego typu badania prowadzone są obecnie nie tylko w odniesieniu do pojedynczych indywiduów chemicznych, ale także do układów wirtualnych, jakimi są stany przejściowe reakcji asymetrycznych.

W konkluzji stwierdzam, że oceniana praca spełnia warunki stawiane przez Ustawę o Stopniach i Tytułach Naukowych, co upoważnia mnie do skierowania wniosku do Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej o dopuszczenie mgr Piotra Lipińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maciej Kwiś