

Kraków, 3 lipca 2016

## Recenzja pracy doktorskiej

*Konformacja a właściwości chiralnoptyczne cisoidowych enonów*

wykonanej przez Panią Aleksandrę Butkiewicz

pod kierunkiem Prof. dr hab. Jadwigi Frelek  
Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie

Przedmiotem pracy są badania spektroskopowe szerokiej gamy związków zawierających chromofor enonowy, interesujący z uwagi na fakt, iż wiele substancji naturalnych zawiera ten układ. Szerokie jest zastosowanie związków *cis*-enonowych jako środki zapachowe czy lecznicze, niektóre o silnej potwierdzonej aktywności cytostatycznej. Wiadomo też, że izomery optyczne mogą mieć odmienne właściwości, stąd wynika potrzeba znajomości ich konfiguracji absolutnej, u podstaw czego leżą odpowiednie metody pomiaru i analizy, które pozwolą na zrozumienie zależności między strukturą związku, jego stereochemią i aktywnością optyczną.

Recenzowana praca powstała pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. Jadwigi Frelek, od lat specjalizującej się w tych zagadnieniach, uznanego Autorytetu na arenie międzynarodowej, udokumentowanego bogatym dorobkiem naukowym. Stąd zarówno wybór tematyki jak i promotora pracy oceniam bardzo wysoko.

### OGÓLNA OCENA ROZPRAWY

Rozprawa liczy 194 strony. Rozpoczyna się od krótkiego *Wstępu*, gdzie podano motywację podjęcia badań, po czym przedstawiono *Metody określania konfiguracji absolutnej*, tj. cztery eksperymentalne (dyspersja skręcalności optycznej, ORD, elektronowy i oscylacyjny dichroizm kołowy, ECD i VCD, oraz ramanowską aktywność optyczną, ROA) oraz obliczenia stosowane w spektroskopii dichroizmu kołowego. Bowiem praca oparta jest głównie na pomiarach i teoretycznej symulacji widma ECD, stąd też kolejny rozdział, *Dichroizm kołowy związków zawierających chromofor enonowy*, skupia się na omówieniu przedmiotu badań w kontekście właśnie

tej jednej metody badawczej. *Cel i zakres pracy*, to próba odpowiedzi na pytanie: na ile pomocne są reguły helikalności do określania stereochemii związków zawierających chromofor *cis*-enonowy? To również ambitna próba zdefiniowania uniwersalnej zależności pomiędzy strukturą enonu a jego właściwościami chiralnoptycznymi.

Postawione w ten sposób zagadnienie badawcze realizowane jest w kolejnych rozdziałach *Badania własnych*. Najpierw Doktorantka sprawdza możliwość stosowania reguł helikalności Kirka dla *cis*-enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym. Są to w większości związki oparte o szkielet steroidowy, komercyjnie lub laboratoryjnie dostępne, jak i związki modelowe. Tu znak Cottona przy ok. 330 nm, przypisanego przejściu  $n-\pi^*$ , wydaje się być zgodny z odwrotną regułą chiralności Kirka lub określany jest z użyciem projekcji typu oktantowego.

W kolejnym kroku analizowane są związki z grupą karbonylową w pierścieniu sześcioczłonowym, pochodne steroidowe, o dość sztywnej strukturze, co pozwala zminimalizować wpływ konformacji na widmo ECD. Jest to najlepiej poznana pod względem chiralnoptycznym grupa *cis*-enonów, rzadko jednak badana z wykorzystaniem metod kwantowo-chemicznych. Dla większości tych związków obserwuje się prostą zależność znaku efektu Cottona przy ok. 330 nm od reguły wyprowadzonej przez Prof. Gawrońskiego, jednak dla niektórych widoczne odstępstwa wydają się mieć związek z progresją wibronową odpowiedzialną za nietypowy przebieg widma ECD. Ta hipoteza czeka na potwierdzenie, bądź eksperymentalne (anizotropowy dichroizm kołowy) bądź teoretyczne (gdy odpowiednie metody będą powszechne).

Trzecia, ostatnia część badań, to enony o bardziej labilnej strukturze, czyli analogi kwasu abietynowego i santoniny. Tu spodziewany jest znaczny wpływ konformacji związku na jego widmo ECD, stąd badania obejmują różne rozpuszczalniki oraz pomiary niskotemperaturowe.

Dla wszystkich związków wykonano obliczenia teoretyczne, które pozwoliły na przypisanie poszczególnych efektów Cottona odpowiednim przejściom elektronowym, jak również szczegółową analizę konformacyjną badanych układów.

Całość zamyka *Podsumowanie, Dorobek naukowy, Część eksperymentalna i Literatura*.

Najważniejszym wynikiem pracy jest sformułowanie nowej reguły helikalności (str. 69 i kolejne), która pokazuje na współzależność pomiędzy kątem torsyjnym „b” badanego układu chromoforowego a znakiem pasma przy ok. 330 nm,

przypisanego przejściu  $n-\pi^*$ . Tym samym Doktorantka wykazała, że na kształt widm ECD ma większy wpływ konformacja pierścienia cyklopentanonu (czyli tzw. drugiej strefy chiralności) niż skręcenia enonu i enu w badanym chromoforze. Na podkreślenie zasługuje też fakt, że analiza strukturalna wszystkich związków, i widm ECD jeśli było możliwe ich zarejestrowanie, została wykonana z użyciem metod kwantowo-chemicznych.

Praca jest bardzo bogata w szczegółowe dane spektroskopowe dla licznej grupy cisoidowych enonów. Doktorantce udało się jednak przejrzysto je przedstawić na licznych rycinach i w tabelach, wykonanych starannie pod względem graficznym. Jest to wartościowa monografia, łącząca zagadnienia syntezy stereoselektywnej, stereochemii, spektroskopii eksperymentalnej i teoretycznej. Omawiane wyniki są dobrze udokumentowane, a ich analiza i dyskusja prawidłowa.

### **UWAGI SZEGÓŁOWE**

Lektura pracy nasunęła kilka pytań/komentarzy, oto niektóre z nich:

1/ W pracy pojawia się określenie „charakteryzacja substancji” (m.in. str. 13), poprawniej jest mówić o „charakterystyce”. To drobny błąd często powtarzający się w różnych pracach naukowych.

2/ Przy opisie metody ROA Autorka podaje, że jest to „technika wykorzystywana głównie do badania wodnych roztworów związków biologicznych takich jak białka, kwasy nukleinowe, wirusy”. Mogę się w pełni zgodzić, że dość powszechnie bada się białka, kwasy nukleinowe już z pewnym trudem, zaś wirusy to rzadki przykład jednej z prób zastosowania ROA. A na pewno częściej i łatwiej analizuje się tą techniką aminokwasy, cukry, terpeny.

3/ Doktorantka podaje, że dobrą praktyką jest przypisanie konfiguracji absolutnej używając co najmniej dwóch metod chiralnoptycznych (np. str. 25). Jak rozumiem jedną z nich mogą być obliczenia teoretyczne, o czym też mowa np. na str. 31. Czy taki schemat badań zalecałaby Pani, czy raczej użycie dwóch metod eksperymentalnych jeśli jest to możliwe?

4/ Opisując pasma ECD chromoforu enonowego Doktorantka wymienia efekt Cottona rejestrowany przy około 200 nm, charakteryzujący się wysoką intensywnością ale nieznanym pochodzeniem. Eksperymentalnie nie udało się jednoznacznie przypisać tego pasma, ale co sugerują obliczenia teoretyczne?

5/ W toku badań Doktorantka zajęła się też kilkoma związkami teoretycznymi, m.in. oznaczonymi jako 15-18 (str. 66 i dalsze) czy też 34-38 (str. 89 i dalsze). Czy

niedostępne są takie (podobne) układy tak by można było również wykonać ich pomiar?

6/ Z czego wynika numeracja związków, która po dyskusji tych oznaczonych jako 1-8 wprowadza kolejne 13 i 14, a pomija numery od 9 do 12? Praca obejmuje analizę kilkudziesięciu związków, może warto było zrobić ich zestawienie wraz z numeracją, gdyż czasem w kolejnych rozdziałach jest odniesienie do związków wymienionych wcześniej i wymaga to przeszukiwania pracy w celu zidentyfikowania co dany numer oznacza.

7/ Technika VCD została wykorzystana w analizie tylko kilku związków, choć jej zalety Doktorantka wychwala już na wstępie (str. 18: „analiza wyników jest prostsza i bardziej wiarygodna”). Dlaczego w takim razie nie stosowała jej Pani częściej, skoro jest dostępna w laboratorium, w którym Pani pracuje?

Oczywiście wszystkie wymienione uwagi są drobne i nie zmieniają mojej wysokiej oceny pracy.

## **PODSUMOWANIE**

Przedstawiona rozprawa doktorska Pani Aleksandry Butkiewicz w pełni spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim.

Pani Magister swobodnie porusza się po zagadnieniach stereochemii i metodach badania aktywności optycznej, opanowała je eksperymentalnie jak również teoretycznie w oparciu o symulacje komputerowe. Poprawnie i szczegółowo interpretuje widma ECD, wspierając się dodatkowymi metodami tj. VCD czy obliczenia teoretyczne uwzględniające efekty konformacyjne badanych związków. Przeprowadziła też kilka syntez, *cis*-enonów steroidowych oraz opartych o szkielet kwasu abietynowego.

Doktorantka postawiła sobie ambitny cel pracy sformułowania nowej uniwersalnej reguły helikalności do określania stereochemii związków zawierających w swej strukturze chromofor *cis*-enonowy. Prowadzone badania dla licznej grupy enonów zawierających chromofor w pierścieniu 5- i 6-członowym nie pozwoliły na sformułowanie niepodważalnej reguły dla wszystkich badanych układów, ale jasno wykazały zakresy jej stosowalności i odstępstwa. Ta krytyczna ocena wyników świadczy o dojrzałości badawczej, którą pokazała w swej pracy doktorskiej Pani Aleksandra Butkiewicz, co zasługuje na podkreślenie i pozytywną ocenę. Nie mam wątpliwości, że Autorka prezentuje wysoki poziom naukowy, zdobyła niezbędne doświadczenie i może podjąć samodzielnie dalsze badania.

Dodam też, że dorobek naukowy Pani Magister jest znaczący, 3 publikacje w ramach pracy doktorskiej oraz 2 inne spoza tej tematyki, oraz liczne szkolenia i prezentacje konferencyjne.

Podsumowując, uważam, że złożona rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w *Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* oraz w *Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22 września 2011 r. w sprawie szczegółowego trybu przeprowadzania czynności w przewodach doktorskim i habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora* i wnioskuje o dopuszczenie Pani Aleksandry Butkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę szeroki zakres przeprowadzonych badań, ich staranną dyskusję, uzyskane wyniki, w tym sformułowanie nowej reguły helikalności, oraz dorobek naukowy Pani Aleksandry Butkiewicz wnoszę też o wyróżnienie tej pracy.

*M. Barański*