



Uniwersytet
Gdański



prof. dr hab. Mariusz Makowski
Kierownik
Katedra Chemii Bionieorganicznej

Gdańsk, 04.12.2022 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej **mgr. Adama Sokoła**, zatytułowanej

“Fluorowane pochodne naftalenu jako czułe sondy efektu podstawnikowego”.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska została wykonana w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Promotorem dysertacji jest prof. dr. hab. Marcin Hoffmann zaś funkcję promotora pomocniczego pełni dr Tomasz Siodła.

Rozprawa doktorska autorstwa mgr. Adama Sokoła stanowi teoretyczne studium efektu podstawnikowego w cząsteczce związku organicznego (naftalenu). Jak podaje Autor rozprawy we *Wstępie* „*W chwili pisania niniejszych słów, w bazie danych Scopus znaleźć można 120 204 artykuły, w których pojawia się hasło „efekt podstawnikowy”. Pokazuje to, jak długą drogę przebyła społeczność naukowa w badaniach nad tym zjawiskiem.*”. Pomimo, iż efekty podstawnikowe i jego składowe są badane od dawna, to temat ten wydaje się być ciągle jeszcze nie do końca wyczerpany. Ma on ogromne znaczenie w chemii i biochemii, a do ich dokładnego określenia stosuje się coraz bardziej wyrafinowane metody, w tym przede wszystkim oparte na założeniach mechaniki kwantowej. Do tego celu Autor rozprawy wybrał metody oparte o teorię gęstości funkcjonału (DFT – ang. *density functional methods*). Dodatkowo, by głębiej zrozumieć istotę badanych zjawisk przeprowadzono szereg analiz korelacyjnych mających na celu znalezienie zależności pomiędzy badanymi obserwablami. Prowadzone przez Doktoranta badania mieszczą się w szeroko rozumianym obszarze badań podstawowych dotyczących oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych służących do testowania właściwości cząsteczek o potencjale biologicznym. Dodatkowo badania właściwości fizykochemicznych takich związków poszerzają wiedzę w zakresie efektu podstawnikowego,



ważnego w chemii organicznej. Zastosowanie coraz bardziej złożonych obliczeń do rozwiązywania problemów naukowych staje się możliwe dzięki szybkiemu rozwojowi technologii komputerowej i większym wydajnościom maszyn obliczeniowych. Badania *in silico* są też tańsze ze względów czasowych oraz przyjazne środowisku, gdyż nie generują żadnych odpadów chemicznych.

Praca doktorska posiada klasyczny układ stosowany w tego typu opracowaniach i zawiera *Wykaz stosowanych skrótów i symboli, Wstęp, Część literaturową, Cele pracy, Materiały i metody, Wyniki i dyskusję, Podsumowanie i wnioski*. Dodatkowo znajdują się *Aneksy, Dorobek naukowy kandydata, Literatura cytowana*, wykazy rysunków i tabel. Ten materiał został zaprezentowany na 132 numerowanych stronicach. Załącznikiem do rozprawy jest wydruk jednej publikacji współautorstwa mgr. A. Sokoła w czasopiśmie *Molecules* z 2022 roku, w której opublikowano część prezentowanych wyników. Na końcu umieszczone zostały streszczenia w języku polskim i angielskim. Włączenie w skład rozprawy streszczeń jest wymagane formalnie na podstawie przepisów odpowiedniej Ustawy w zakresie prac doktorskich w Polsce. Moim zdaniem należałoby nieznacznie zmodyfikować układ pracy i cytowaną literaturę umieścić bezpośrednio pod rozdziałem *Podsumowanie i wnioski*, a streszczenia na samym początku dysertacji. Uważam też, że dodatkowo umieszczanie wykazów tabel i rysunków jest zabiegiem zbytecznym, ponieważ zostały one już uprzednio umieszczone i opisane w tekście. Ale nie ma to większego znaczenia z merytorycznego punktu widzenia ocenianego materiału.

Część literaturowa została podzielona na 4 podrozdziały, których celem jest wprowadzenie czytelnika w przedmiot badań stawnowiących rozprawę. O ile propozycja treści zawartych w tym rozdziale nie budzi zastrzeżeń, to podrozdział *1.3 Metody obliczeniowe w chemii kwantowej* został potraktowany przez mgr. A. Sokoła dość pobieżnie. Autor skupił się tylko na opisie używanych przez siebie metod DFT. Wydaje mi się, że w tym podrozdziale można by było porównać metody oparte o teorię gęstości funkcyjną z innymi metodami mechaniki kwantowej. Bazom funkcyjnym poświęcone zostały tylko dwa akapity, w których Doktorant przedstawia tak na dobrą sprawę wyjaśnienie oznaczeń stosowanych w gaussowskich bazach funkcyjnych. Dlaczego nie opisano innych rodzajów baz funkcyjnych w tej części? Dlaczego są używane? Dlaczego powszechniejsze zastosowanie w obliczeniach mają bazy Pople'a a nie Slatera?

Nadrzędnym celem prowadzonych i przedstawionych w ocenianej dysertacji mgr. Adama Sokoła było zaproponowanie czułych, na podstawie obliczeń DFT modeli (sond) dla efektu



podstawnikowego i jego składowych (rezonansowej i indukcyjnej). Do jego realizacji wybrano 750 pochodnych naftalenu o różnej liczbie podstawników, dla których dokonano optymalizacji struktury i energii. Dodatkowo przeprowadzono analizę rozkładu ładunku w części badanych pochodnych metodą naturalnych orbitali wiązań (NBO). Dzięki takiemu podejściu możliwe było znalezienie korelacji pomiędzy wartościami wyznaczonymi na drodze eksperymentalnej (stałe σ_p , σ_m , F , R) oraz wartościami obliczonymi DFT (parametry SESE, $cSAR$, długości wiązań).

W rozdziale *Materiały i metody* podaje Doktorant informacje na temat użytej metody obliczeniowej oraz w Tabeli 4 wartości stałych σ_p , σ_m , F , R oraz SESE dla *para-* i *metapodstawionych* pochodnych benzenu. Dodatkowo na rysunku 20 podano badane struktury z wyjaśnieniem oznaczeń. Nie do końca jest dla mnie jasne uzasadnienie wyboru metody obliczeniowej B3LYP/6-311++G(d,p). Autor uzasadnia jej wybór faktem wcześniejszych badań i satysfakcjonujących wyników. Nie zawsze podążanie utartymi szlakami jest dobre. Czy próbował Autor innego podejścia/metody dla porównania swoich wyników?

Wyniki i ich dyskusja jest bardzo obszernym materiałem. Zawiera on szereg tabel i wykresów korelacji. Sposób przedstawienia wyników pracy zasługuje na wyróżnienie i pokazuje benedyktyńskie zacięcie Doktoranta w pracy. Przyznam, że w takiej liczbie parametrów zawartych w tabelach łatwo stracić orientację. Dlatego posługiwanie się przemyślanymi akronimami, które na pierwszy rzut oka wydają się być skomplikowane, było zabiegiem niezbędnym. Opisy tabel i rysunków powinny być samowyjaśniające, ale takie do końca nie są. Przykładowo w opisie Tabeli 5 (str. 45) jest: „*Tab. 5. Zależność wartości SESE pochodnych zawierających jako sondę grupę -CF₃ od stałych literaturowych.*”. Zaproponowany tytuł tabeli jest niepełnym opisem jej zawartości. W tabeli podany jest cały szereg parametrów, które powinny być uwzględnione w tytule tabeli lub w legendzie bezpośrednio pod nią. Należałoby też rozróżnić do siebie R^2 i R . Czy wszystkie wielkości podawane w tabeli są bezwymiarowe? Warto byłoby wyraźnie oznaczyć, które wielkości są eksperymentalne. Podobnie skromne w opisie są Tabele 6 (str. 47), 12 (str. 67), 13, 14 (str. 77-81) oraz 16 (str. 92-94).

Podsumowanie i wnioski stanowią 5-stronicowe omówienie najważniejszych wyników uzyskanych w toku realizacji tej niniejszej rozprawy. Za najważniejsze osiągnięcia należy uznać zaproponowanie teoretycznego narzędzia do badania efektu podstawnikowego o wysokiej czułości (rozumianej jako współczynnik nachylenia krzywej regresji) i precyzji korelacji przedstawionej w postaci R^2 . W obu przypadkach pożądana jest ich jak najwyższa wartość. Skorelowanie dostępnych



parametrów efektu podstawnika z uzyskanymi wynikami pozwoliło Doktorantowi na dokładną charakterystykę poszczególnych pozycji podstawienia, a tym samym wpływu składowych pochodzących bezpośrednio od efektów rezonansowego i indukcyjnego. Istotną kwestią było także określenie możliwości addytywności czułości w przypadku sond poli(F/CF₃)podstawionych w porównaniu z sondami mono(F/CF₃)podstawionymi.

W ocenianej dysertacji zostały zacytowane 74 pozycje literaturowe. Taką liczbę byłoby można uznać za skromną. Jednak Autor pracy odniósł się do najważniejszych publikacji w zakresie badania efektów podstawnikowych, do których należy zaliczyć te, powstałe w zespole prof. M. T. Krygowskiego z Uniwersytetu Warszawskiego i osób z nim współpracujących.

Praca jest napisana starannie, dobrym i klarownym językiem oraz z dużą dbałością o jej stronę edytorską. Wiadomo jednak, że nie można uniknąć w tego rodzaju opracowaniach błędów, a rolą recenzenta jest je wskazać. Pozwolę sobie na przytoczenie kilku, ale zaznaczam, iż nie mają one żadnego wpływu na wartość merytoryczną ocenianej rozprawy doktorskiej mgr. Adama Sokoła. Uważam, że przedostatnie zdanie na stronie 30 rozprawy ma niefortunny początek: „M.in. (...)”. W tej sytuacji lepiej wyglądałoby „Między innymi (...)”. Pojawiają się w tekście neoanglizmy. Słowo *interakcja* (np. str. 32 – pod równaniem 15 i str. 32 bezpośrednio przed Rys. 17) można zastąpić polskim *oddziaływaniem*. Zdanie ze strony 35: „Dla przykładu, dwupodstawionych pochodnych naftalenu (typu meta lub typu para) jest pięć razy więcej niż dwupodstawionych pochodnych benzenu” można byłoby napisać nieco zgrabniej. Czy optymalizujemy *geometrię* czy *strukturę* (str. 36)? Oznaczenie symboli atomów na rysunku 27 (s. 53) ułatwiłoby czytelnikowi analizę. Autor używa w tekście (wielokrotnie) zwrotu *nachylenie prostej regresji*? Czy jest to określenie prawidłowe?

Prezentowane przez mgr. Adama Sokoła wyniki badań można wykorzystać w innych obszarach badań analizujących wpływ podstawnika na różne właściwości, m.in. układów biologicznych. Ponadto, mogą one stanowić punkt wyjścia do dalszych zastosowań aplikacyjnych związków naftalenu, w różnorodnych badaniach z zakresu chemii organicznej i bioorganicznej (projektowanie związków o pożądanych właściwościach np. leki, pestycydy czy kosmetyki), czy też w ilościowych analizach typu struktura-aktywność (QSAR).

W podsumowaniu, przedłożona mi do oceny praca doktorska mgr. Adama Sokoła stanowi oryginalne rozwiązanie postawionego problemu i spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim Ustawą z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018



Uniwersytet
Gdański



poz. 1668). W związku z tym, wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie mgr. Adama Sokoła do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie chemia.