

prof. dr hab. Zdzisław Latajka
Wydział Chemii
Uniwersytetu Wrocławskiego
ul. F.Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław

Wrocław, dnia 30.03.2015 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Karoliny Gluzy pt.

„Modelowanie oddziaływań w układach supramolekularnych zawierających związki boru”

W ostatnich latach obserwuje się duże zainteresowanie związkami boru, m.in. ze względu na ich rolę w funkcjonowaniu żywych organizmów. Np. bardzo ważną rolę odgrywają kwasy boronowe jako inhibitory enzymów.

Recenzowana rozprawa doktorska jest poświęcona możliwości tworzenia odwracalnych wiązań chemicznych przez związki zawierające bor z układami zawierającymi grupy polihydroksylowe. Praca doktorska mgr inż. Karoliny Gluzy pt. „Modelowanie oddziaływań w układach supramolekularnych zawierających związki boru” została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Pawła Kafarskiego w Zakładzie Chemii Bioorganicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej.

Głównym celem rozprawy doktorskiej było określenie za pomocą współczesnych metod chemii obliczeniowej mechanizmów reakcji chemicznych zachodzących między diolami i kwasami boronowymi. Ponadto Doktorantka skupiła się nad określeniem wpływu otoczenia na badane reakcje modelując to za pomocą cząsteczek wody i jonów fosforanowych. Również celem rozprawy było wyjaśnienie wpływu podstawników przy atomie boru na przebieg reakcji a także na określeniu czynników wpływających na kwasowość atomu boru. Uważam, że podjęta w rozprawie tematyka badawcza jest niezwykle istotna i ważna a wszystkie cele rozprawy doktorskiej zostały w pełni zrealizowane.

Rozprawa doktorska liczy 164 strony i została podzielona na sześć rozdziałów. W bibliografii umieszczono 183 odnośniki literaturowe.

W pierwszym rozdziale poświęconym przeglądowi literaturowemu Doktorantka głównie skupiła się na przedstawieniu roli kwasów boronowych jako inhibitorów enzymów

oraz przedstawiła dotychczasowe dane literaturowe dotyczące mechanizmów kompleksowania dioli przez kwasy boronowe. Uważam, że jest to bardzo dobrze napisana część pracy wprowadzająca w tematykę badawczą i jednocześnie ukazująca ważność podjętych badań.

W drugim rozdziale zostały przedstawione cele badawcze a rozdział trzeci to bardzo skondensowany opis używanych w pracy metod chemii kwantowej. Badania teoretycznej zostały głównie przeprowadzone na poziomie metody rachunku zaburzeń Møllera-Plesseta II-rzędu (MP2) przede wszystkim z bazą funkcyjną 6-31+G(d,p). Obliczenia porównawcze dla reakcji dihydroksyboranu z etanodiolem na poziomie metody CCSD(T) wykazały, że przyjęta metodologia obliczeń jest poprawna. Pewne obliczenia również zostały wykonane na poziomie metod opartych na teorii funkcjonałów gęstości (DFT) przy użyciu następujących funkcjonałów wymiennie-korelacyjnych: B3LYP, B97D, PBE1PBE i M062X. Na uwagę zasługuje zastosowanie metod dynamiki molekularnej w dwóch wariantach – opartej na mechanice molekularnej oraz tzw. dynamiki molekularnej typu *ab initio*, w której energia jest liczona na podstawie metod DFT. Ponadto, Doktorantka zaproponowała parametry pola siłowego dla cząsteczki kwasu borowego i monoestru, co zostało przedstawione w tabelach 3.2 i 3.3 na str. 60.

Ze względu na wielkość badanych układów obliczenia metodami chemii obliczeniowej musiały zostać ograniczone do układów modelowych. Dlatego Doktorantka wybrała następujące związki modelowe zawierających ugrupowanie boronowe: dihydroksyboran - H_3BO_2 , kwas borowy - H_3BO_3 , metyloboronowy - $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ i fenyloboronowy - $\text{PhB}(\text{OH})_2$. Jako układ referencyjny dla badanych reakcji chemicznych, Doktorantka wybrała układy zawierające dihydroksyboran, co uważam za słuszny wybór. Natomiast jako modelowych układów polihydroksylowych użyła 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol i 1,2-dihydroksybenzen. Dylemat wyboru odpowiednich układów modelowych zawsze pojawia się w badaniach stosujących zaawansowane metody chemii kwantowej. Jestem w pełni przekonany, że Doktorantka dokonała dobrego wyboru układów modelowych.

W czwartym i piątym rozdziale zostały przedstawione wyniki badań przeprowadzonych za pomocą zaawansowanych metod chemii obliczeniowej tj. metod nieempirycznych i metod opartych na dynamice molekularnej. W ostatnim rozdziale rozprawy przedstawiono wnioski wynikające z przeprowadzonych badań naukowych.

W rozprawie przedstawiono sporo wartościowych i oryginalnych wyników. W dalszej części recenzji chciałbym skupić się na niektórych, moim zdaniem najważniejszych wynikach.

W badaniach Doktorantka nie tylko ograniczyła się do zbadania mechanizmu reakcji tworzenia cyklicznych estrów przez kwasy boronowe, lecz również uwzględniła wpływ otoczenia wzbogacając model do obliczeń jedną i dwiema cząsteczkami wody. Ponieważ badania doświadczalne nie wskazywały jednoznacznie na ważną rolę buforu fosforanowego na proces kompleksowania związków polihydroksylowych przez kwasy boronowe, w swoim modelu Doktorantka uwzględniła również mechanizm reakcji katalizowany jodem fosforanowym.

W rozprawie wykazano, że reakcja tworzenia cyklicznych estrów przez kwasy boronowe jest procesem dwuetapowym. Pierwszy etap to nukleofilowy atak atomu tlenu na nieobsadzony orbital typu p atomu boru i jest to etap limitujący szybkość reakcji. Ważną rolę w przebiegu badanych reakcji chemicznych odgrywają zwłaszcza dwie cząsteczki wody powodując obniżenie energii aktywacji dla obu stanów przejściowych. Największe wartości energii aktywacji zanotowano dla reakcji, w których uczestniczył kwas borowy. Natomiast najniższe bariery energetyczne stwierdzono dla reakcji z kwasem fenyloboronowym. Doktorantka tłumaczy to większą podatnością atomu boru w tej cząsteczce na nukleofilowy atak atomu tlenu diolu. Na str. 76 Doktorantka sugeruje na duży wpływ czynnika entropowego w niektórych badanych reakcjach. Szkoda, że nie zostały przedstawione w rozprawie zmiany wartości entropii.

Do cennych wyników przedstawionych w rozprawie zaliczam symulacje metodami dynamiki molekularnej a zwłaszcza symulacje metodą nieempirycznej dynamiki molekularnej. Na podstawie tych symulacji Doktorantka wykazała tworzenie się stabilnego kompleksu pre-reakcyjnego stabilizowanego przez dwie cząsteczki wody. Szkoda, że wyniki tych badań zostały bardzo skrótowo opisane w rozprawie a ewolucje czasowe odpowiednich trajektorii nie zostały zamieszczone.

Za bardzo wartościową część rozprawy uważam badania kwasowości atomu boru przeprowadzone głównie za pomocą metody NBO a w szczególności określenie efektów indukcyjnego i rezonansowego. Doktorantka wyjaśniła efekt zmniejszenia się reaktywności atomu boru w badanych układach. Z kolei dla cząsteczki metyloboranu zaobserwowała sprzężenie wiązania C-H z nieobsadzonym orbitalem typu p atomu boru.

Rolą recenzenta jest nie tylko przedstawienie osiągnięć Doktorantki, ale także na wskazanie pewnych błędów lub niejasnych sformułowań w rozprawie. I tak:

- w opisie stosowanych skrótów niepoprawnie zostały napisane nazwiska: Becke i Ernzerhof.

- funkcjonal B97D nie jest funkcjonalem Grimme'a lecz funkcjonalem zaproponowanym przez Becke'a z korekcją Grimme'a na oddziaływania dyspersyjne.
- SCRF – to metoda samouzgodnionego pola reakcyjnego a nie metoda pola samouzgodnionego (SCF) jak podała Doktorantka – jest to zupełnie inna procedura.
- str. 37 – Doktorantka napisała, że bor ma sześć elektronów walencyjnych, a przecież ma tylko trzy. Chyba, że Doktorantce chodziło o rys. 1.17, ale wówczas należało to inaczej opisać.
- Przedstawione na str. 49 równanie 3.1 na energię w metodzie MP2 zostało przedstawione dla konkretnego przypadku a mianowicie cząsteczki H₂ w ujęciu LCAO-MO w bazie minimalnej. Ogólny i jednocześnie bardziej poprawny wzór na energię MP2 można znaleźć w książce np. F. Jensen, „Introduction to Computational Chemistry”, II-nd edition, Wiley, 2009, str. 181, wzór 4.82.
- Str. 51 – baza funkcyjna 6-31+G(d,p) została opisana, że zawiera funkcje *dyfuzyjne*. Jest to dokładne tłumaczenie z języka angielskiego „diffuse functions”. Uważam, że poprawne określenie to funkcje rozmyte, ponieważ zawierają bardzo małą wartość wykładnika w funkcji gaussowskiej co powoduje, że funkcja jest rozmyta.
- Str. 55, równanie 3.2 – pomiędzy członem drugim i trzecim powinien być znak równości. W przeciwnej sytuacji ten wzór nie ma sensu.
- Str. 56 – Doktorantka pisze „Siłę niezbędną do rozwiązania równania Newtona, działającą na poszczególne atomy układu, wyznacza się jako pochodną energii potencjalnej danego atomu po współrzędnych”. Poprawna definicja to: „*Siły niezbędne do rozwiązania równań Newtona, działające na poszczególne atomy układu, wyznacza się jako pochodne energii potencjalnej danego atomu po współrzędnych ze znakiem minus*”.
- Str. 57, równanie 3.5 przedstawia niezależne od czasu równanie Schrödingera, natomiast przedstawiona funkcja falowa, z zapisu wynika że jest ona rozwiązaniem tego równania, zależy od współrzędnych i czasu. Nie jest to prawda – rozwiązaniem równania Schrödingera niezależnego od czasu jest funkcja falowa zależna tylko od współrzędnych. Ponadto, przy symbolu funkcji falowej został pominięty dolny indeks *n* określający stany opisywane przez tę funkcję.
- Str. 74 – niezbyt fortunne określenie „trzywęglowy łącznik”, a na str. 89 „dwuwęglowy łącznik”.

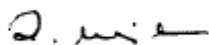
- Str. 81 i dalsze – Doktorantka używa określenia „pusty orbital atomu boru”. Jest to żargon. Uważam, że powinno się to opisywać jako nieobsadzony przez elektron (elektrony) orbital atomu boru.
- Str. 139 i dalsze – mnóstwo błędów tzw. literówek.

Uważam, że szereg tych błędów można by uniknąć przy staranniejszej redakcji rozprawy doktorskiej.

Podsumowując swoją opinię o pracy chciałbym wyraźnie stwierdzić, że wysoko oceniam poziom naukowy rozprawy doktorskiej. Rozprawa zawiera nowe i oryginalne badania naukowe. Doktorantka swobodnie posługiwała się zarówno metodami chemii kwantowej jak i metodami dynamiki molekularnej. Lokalizacja stanów przejściowych na powierzchni (lub hiperpowierzchni) energii potencjalnej nie jest trywialnym zadaniem. Doktorantka sobie z tym problemem poradziła nawet w sytuacji, gdy jej układy modelowe były stosunkowo skomplikowane. Na wyraźnie podkreślenie zasługuje przejrzysta forma rozprawy doktorskiej. Wyżej wymienione uwagi krytyczne nie umniejszają poziomu naukowego rozprawy.

Przechodząc do końcowej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że stanowi ona bardzo wartościowy i oryginalny wkład do badań reaktywności układów chemicznych zawierających atom boru.

Oceniając bardzo dobry poziom badań naukowych przedstawionych w rozprawie doktorskiej w konkluzji wyraźnie stwierdzam, że przedstawiona przez Doktorantkę rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w *Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* (Dz.U. nr 65 z 14.03.2003 r. poz.595, oraz Dz.U. nr. 164 z 27.07.2005 r., poz. 1365 wraz z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Karolinę Gluzę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. Zdzisław Latajka