



Politechnika Łódzka

Instytut Techniki Radiacyjnej

Profesor dr hab. Piotr Paneth

2015-03-15

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Karoliny Gluzy  
z tytułem *Modelowanie oddziaływań w układach supramolekularnych zawierających  
związki boru*

Rozprawa doktorska mgr inż. Karoliny Gluzy, wykonana została w Zakładzie Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem profesora dr hab. inż. Pawła Kafarskiego. Rozprawa liczy 164 strony, składa się z dwóch podstawowych części. Pierwszą jest wstęp, w którym omówiono kolejno kwasy boronowe, ich zastosowanie terapeutyczne, oraz obecny stan wiedzy na temat mechanizmów tworzenia przez nie kompleksów z diolami. Część ta stanowi logiczne wprowadzenie do drugiej części, w której bardzo drobiazgowo opisane zostały przeprowadzone badania oraz uzyskane na ich podstawie wyniki. Ze struktury tej wydzielony jako dodatek został fragment dotyczący obliczeń kwasowości atomu boru. W moim przekonaniu ten fragment powinien stanowić integralną część wyników obliczeń. Zwieńczeniem jest rozdział poświęcony wnioskowi płynącemu z wykonanych badań. Ta część rozprawy najmniej mi się podoba; jestem zwolennikiem treściwych, krótkich podsumowań, przywołujących najważniejsze uzyskane wyniki. Natomiast Doktorantka umieściła tu prawie 30 punktów, z których wiele da się złączyć w jeden logiczny wniosek, a także taki punkt jak „porównano trzy różne ścieżki reakcji prowadzące do powstania estrów boronowych: 1) ścieżka referencyjna, z bezpośrednim przeniesieniem protonu z diolu na kwas boronowy, 2) ścieżka katalizowana jedną specyficzną cząsteczką wody, 3) ścieżka z dwoma cząsteczkami wody”, którego na pewno nie można zaliczyć do wniosków. Rozprawa oparta jest na obszernej, obejmującej 194 pozycji literaturze, sięgającej ubiegłego roku. Jak na swoją objętość praca zawiera typową liczbę błędów redaktorskich, które jednak nie wpływają na przejrzystość pracy. Pozostając przy omawianiu strony formalnej pracy zwrócę jeszcze uwagę na niestandardowy (przynajmniej w grupie dotychczas ocenianych przeze mnie pracach doktorskich) format, który jest niezwykle korzystny dla czytającego.

Podstawową część merytoryczną rozprawy stanowią obliczenia teoretyczne zmierzające do ustalenia mechanizmu kompleksowania kwasów boronowych. W badaniach tych Doktorantka wykorzystała zarówno dynamikę molekularną jak i optymalizację geometrii i badanie ścieżek reakcji na poziomie kwantowo-mechanicznym. Wybór poziomu teoretycznego został dokonany w toku analizy porównawczej szeregu metod, poczynając od najbardziej kosztownej - klastrów sprzężonych, poprzez metodę perturbacyjną, do czterech funkcjonałów DFT (które przez pomyłkę w pierwszej linijce strony 50 nazwano „kosztowną alternatywą”). W tę część, opisującą zastosowaną metodologię, trochę niepotrzebnie Doktorantka wmixowała opis podstaw teoretycznych, które wystarczyło uwzględnić jedynie poprzez odnośniki. Jeśli natomiast ten opis uznany został za ważną część rozprawy, powinien się on znaleźć w jej części wstępnej. Mam również wątpliwości, czy porównanie przy użyciu jednej, w miarę małej, funkcji bazy było poprawne. Metoda klastrów sprzężonych wymaga





# Politechnika Łódzka

Instytut Techniki Radiacyjnej

Profesor dr hab. Piotr Paneth

Recenzja

Modelowanie oddziaływań...

strona 2

bardzo dużych funkcji bazy (stąd jej wysoki koszt) i niekoniecznie prowadzi do poprawnych wyników kiedy użyte funkcje bazy są małe. Oczywiście rozumiem przyczyny takiego wyboru, jednakże przynajmniej komentarz wskazujący, że Doktorantka rozumie zagrożenie byłby na miejscu. Interpretacja wykonanej analizy również wzbudza moje wątpliwości. Po pierwsze nie rozumiem zmienności wyników; dlaczego wartości uzyskane za pomocą MP2 przedstawione na rys. 3.3 są inne niż na rys. 3.4. Po drugie, najbardziej newralgicznymi w obliczeniach reaktywności są stany przejściowe. Z wyżej wymienionych rysunków wynika, że TS1 jest lepiej opisywany przez B3LYP, a TS2 przez PBE1PBE niż przez MP2. Generalnie jednak opis reakcji jest na tyle zgodny we wszystkich metodach, że wybór tej na której oparto całość analizy nie wzbudza wątpliwości.

Zasadniczym celem przeprowadzonych obliczeń było określenie molekularnego mechanizmu reakcji kompleksowania a w szczególności roli rozpuszczalnika. W tym celu do modelowania ośrodka wykorzystano model ciągły PCM, a w reakcyjnym układzie uwzględniono 0, 1 lub 2 cząsteczki wody. Do tej metodologii mam dwie uwagi. Po pierwsze, parametryzacja PCM uwzględnia wiele elementów, oprócz stałej dielektrycznej również inne parametry charakteryzujące pierwszą otoczkę solwatacyjną, wiązania wodorowe itd. Są one „zaszyte” w programie i przez to zwykle zapominane. Należy jednak pamiętać, że czysto formalnie nie powinno się mieszać tak sparametryzowanego modelu z modelem *explicit*. Jest to postępowanie nagminne i pewnie nieuniknione ale warto sobie z tego faktu zdawać sprawę. Poważniejszym problemem jest sposób liczenia entalpii swobodnej. Mgr Gluza wykorzystwała analizę wibracyjną do policzenia poprawki na energię punktu zerowego, którą uwzględniła w przedstawionych wynikach. Analizując metodę badawczą dochodzi się do wniosku, że nie jest to postępowanie poprawne gdyż „pierwotne” wartości raportowane przez program uwzględniają już poprawkę ZPE, która jest, częściowo parametryczną, pochodną wykorzystania modelu ciągłego ośrodka. Dlatego warto byłoby ponownie przyjrzeć się wynikom analizy porównawczej energetyki reakcji bez zdublowania poprawki ZPE.

Bardzo interesującym fragmentem badań są obliczenia dynamiczne zarówno z wykorzystaniem klasycznego pola siłowego CHARMM, które zostało wzbogacone o parametry dla połączeń zawierających atom boru co jest przemilczanym osiągnięciem Doktorantki, jak i za pomocą kwantowej dynamiki molekularnej. Te ostatnie jednak zostały wykonane jedynie dla modelu zawierającego jedną cząsteczkę wody, choć z wcześniejszych wyników klasycznej dynamiki wynikało, że istotne dla właściwego opisu reakcji są dwie cząsteczki.

Rozdział 4 dostarcza wyczerpującego porównania uzyskanych wyników, pod względem geometrycznym i energetycznym. W mojej opinii jest on zbyt szczegółowy, a w wielu miejscach nieco wątpliwy. Na przykład dyskusja zmienności kątów torsyjnych, przy obserwowanych małych różnicach jest bezzasadna, zwłaszcza, że prawdopodobnie (o ile nie przeoczyłem w opisie metodologii) wykorzystywane były domyślne kryteria uzbieżnienia programu Gaussian. Sądzę (co łatwo sprawdzić), że różnice rzędu 1-2 ° nie przekraczają zmian energetycznych przyjętego kryterium zakończenia optymalizacji geometrii.





# Politechnika Łódzka

Instytut Techniki Radiacyjnej

Profesor dr hab. Piotr Paneth

Recenzja

*Modelowanie oddziaływań...*

strona 3

Kontynuując ten wątek mój sprzeciw budzi też przedstawianie wyników energetycznych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku (czy ładunku cząstkowego na atomach z dokładnością do trzech miejsc po przecinku jak to ma miejsce w dodatku zawierającym opis badań kwasowości atomu boru).

Ostatnia moja uwaga merytoryczna dotyczy wyników otrzymanych dla modelu z dwoma cząsteczkami wody dla reakcji pomiędzy 1,2-etanodiolem a kwasem metyloboronowym. Z danych zawartych w tabelach 4.44 i 4.51 wynika, że o szybkości procesu decyduje drugi etap reakcji (entalpie swobodne aktywacji wynoszą 9.6 i 10.2 kcal/mol odpowiednio dla pierwszego i drugiego etapu). Jest to jedyny przypadek wśród wszystkich badanych układów i modeli dlatego w moim przekonaniu należałoby poświęcić mu znacznie więcej uwagi (przynajmniej tyle co „dobrze zachowującym się” układom) bo wskazuje na te delikatne czynniki, które mogą prowadzić do zmiany etapu decydującego o szybkości reakcji.

Pragnę podkreślić iż jako recenzent staram się zawsze zwrócić uwagę na elementy, których przedstawienie lub interpretacja wzbudzają moje wątpliwości i wytknąć błędy, jeśli takowe napotkam. Stąd recenzja może sprawiać wrażenie jedynie krytycznej. Ale te moje działania zmierzają do pokazania autorce lub autorowi, którym elementom należy poświęcić jeszcze więcej uwagi aby przekaz był jasny a argumentacja przekonująca. Natomiast nie ulega dla mnie żadnej wątpliwości, że zaprezentowana w rozprawie tematyka jest bardzo aktualna i ma duże znaczenie poznawcze a być może i praktyczne przy konstrukcji nowych farmaceutyków boronowych. W pracy przedstawiono bardzo rozległą, szczegółową analizę mechanistyczną, której poprawność pomimo wymienionych niedociągnięć wydaje się być potwierdzona. Zakres wykonanych badań w zupełności, a i z nadmiarem, wyczerpuje zakres możliwy do realizacji w ramach rozprawy doktorskiej. Konkludując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wszelkie wymagania określone w Ustawie o tytule i stopniach naukowych i dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie mgr inż. Karoliny Gluzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

