



Uniwersytet
Gdański



Prof. dr hab. Mariusz Makowski
Kierownik
Katedra Chemii Bionieorganicznej UG

Gdańsk, 23.06.2022 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej **mgr. Konstantina S. Varaksina**, zatytułowanej
***“Quantum Chemistry Approach to Physical Interpretation of the Substituent Effect
in Carboxylic Acid Derivatives”***.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr. Konstantina S. Varaksina powstała w Katedrze Chemii Fizycznej Politechniki Warszawskiej pod opieką prof. dr hab. Haliny Szatyłowicz. Doktorant zdecydował się na przedstawienie wyników swoich badań w postaci spójnego tematycznie zbioru pięciu współautorskich artykułów [P1-P5] opublikowanych w czasopismach naukowych, w których w jednej z prac jest on autorem wiodącym (pierwszym). Oświadczenia współautorów zamieszczone zostały w ostatniej części opracowania i określają wkład każdego w powstanie recenzowanego cyklu. Wszystkie artykuły zostały opublikowane w latach 2016-2018, w renomowanych czasopismach naukowych, tj.: *RSC Adv.*, *J. Phys. Chem. A*, *J. Mol. Struct.*, *Struct. Chem.*, *ACS Omega*. Dodatkowo część zaprezentowanych tam badań była finansowana z funduszy uzyskanych w ramach projektów przyznanych przez NCN oraz Ministra Edukacji i Nauki Federacji Rosyjskiej. Cała dysertacja napisana bardzo starannie w języku angielskim posiada elementy wymagane odpowiednimi przepisami ustawy, w tym streszczenie w językach zarówno angielskim jak i polskim. Bardzo logiczna konstrukcja opracowania zawiera kilka drobnych niedociągnięć, o których wspomnę w dalszej części mojej oceny.

Wydaje się, że rola recenzenta jest o wiele łatwiejsza, ponieważ przedstawiony do oceny materiał został już zrecenzowany przez grono ekspertów. Mgr K. S. Varaksin postanowił się zająć problemem zastosowania modelowania kwantowo-chemicznego do charakterystyki efektu podstawnikowego w wybranych układach cyklicznych, w tym do benzenu, cykloheksa-1,3-dienu



oraz bicyklo[2.2.2]oktanu. Mimo iż temat wpływu podstawnika na właściwości fizykochemiczne jest eksplorowany od dawna to tematyka zaproponowanych przez doktoranta badań jest nadal aktualna i wpisuje się w próbę poznania i zrozumienia wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań wpływających na właściwości fizykochemiczne analizowanych układów. Jak wiadomo, efekt podstawnikowy odgrywa istotną rolę w modulowaniu właściwości chemicznych, fizycznych i biologicznych cząsteczek. Obecność podstawników w układach zarówno cyklicznych jak i aromatycznych wpływa na ich reaktywność w reakcjach chemicznych, jak również na wiele innych efektów istotnych z punktu widzenia funkcjonowania organizmów. Jako główne narzędzie badawcze wybrał doktorant Teorię Funkcjonału Gęstości (DFT) z funkcjonałem B3LYP i bazą funkcyjną 6-311++G(d,p). Zastosowane przez doktoranta deskryptory, służące do opisu efektu podstawnikowego (EP), a wyznaczone za pomocą metod chemii kwantowej takie jak energia stabilizacji EP (*Substituent Effect Stabilization Energy, SESE*), ładunek aktywnego obszaru podstawnika (*Charge of Substituent Active Region, cSAR*) oraz indeksy elektronowe π i σ (π/σ Electron Donor/Acceptor, *pEDA/sEDA*) umożliwiły nowe spojrzenie na efekt podstawnikowy (EP), tradycyjnie opisywany przez stałe podstawnikowe Hammetta.

Pierwsza przedstawiona publikacja (**P1**) porusza tematykę delokalizacji π -elektronów w monopodstawionych układach olefinowych i aromatycznych. W badaniach serii pochodnych cykloheksa-1,3-dienu i benzenu zastosowano ilościowy indeks aromatyczności *HOMA* (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*). Wykazano wzrost delokalizacji π -elektronów w układach olefin oraz jej spadek w przypadku pochodnych benzenu (w porównaniu z analogicznymi układami niepodstawionymi). Warto zauważyć, że wpływ podstawnika na delokalizację π -elektronów w układach olefin okazał się znacznie większy niż obserwowany w układach aromatycznych.

Kolejne dwie zaprezentowane w ramach rozprawy doktorskiej publikacje, również dotyczą efektu podstawnikowego oraz jego interpretacji. W celu jego zbadania w pochodnych kwasu benzoowego oraz jego anionu (**P2**), a także bicyklo[2.2.2]oktanu (**P3**) zastosowano modelowanie kwantowo-chemiczne. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że charakterystyki *SESE* i *cSAR* mogą być wykorzystywane w podejściach typu *QSAR* jako charakterystyka numeryczna *SE*. Co więcej, deskryptor *cSAR* może z powodzeniem zastąpić ładunki atomowe, powszechnie używane do charakteryzowania różnych miejsc funkcyjnych w badanych cząsteczkach.

W pracy **P4** porównano efekty podstawnikowe między pochodnymi cykloheksa-1,3-dienu a bicyklo[2.2.2]oktanem i benzenem. Do obliczeń zastosowano modele efektu podstawnikowego *SESE* i *cSAR*, których słuszność zastosowania przedstawiona była przez Doktoranta w poprzednich dwóch publikacjach (**P2** i **P3**). To szczegółowe porównanie dowodzi wzajemnego wpływu efektów indukcyjnego i mezomerycznego na efekt podstawnikowy.

W ostatniej pracy (**P5**) z cyklu artykułów wchodzących w skład dysertacji pokazano wpływ rozpuszczalnika na efekty podstawnikowe badanych związków, tych samych, które były przedmiotem analizy w poprzednich publikacjach (pochodne benzenu, cykloheksa-1,3-dienu i bicyklo[2.2.2]oktanu). W tym celu przeprowadzono obliczenia w modelu rozpuszczalnika PCM (*Polarizable Continuum Model*), a zastosowanie modeli *cSAR* i *SESE* pozwoliło na porównanie efektu podstawnikowego w roztworach wodnych i w fazie gazowej. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują na wzmocnienie efektu podstawnikowego w roztworach wodnych. Dodatkowo zależności typu Hammetta pokazują odmienny charakter oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych pomiędzy grupą funkcyjną badanego związku a podstawnikiem w układach aromatycznych i olefinowych (współwystępowanie i synergia efektów mezomerycznego i indukcyjnego) niż w układach nasyconych (jedynie efekt indukcyjny). Mam jednak pytanie do doktoranta, czy model PCM, w którym rozpuszczalnik nie traktowany *explicite* jest wystarczający i wiarygodny do oszacowania badanego wpływu?

Prezentowane w cyklu artykułów stanowiących podstawę dysertacji wyniki można wykorzystać w innych obszarach badań analizujących wpływ podstawnika na różne właściwości, m.in. układów biologicznych (np. zasady azotowe jako podstawniki w kwasach DNA i RNA). Ponadto, mogą one stanowić punkt wyjścia do dalszych zastosowań aplikacyjnych związków azotowych, w różnorodnych badaniach z zakresu chemii organicznej i bioorganicznej (projektowanie związków o pożądanym właściwościach np. leki, pestycydy czy kosmetyki), czy też w ilościowych analizach typu struktura-aktywność (QSAR).

Komentarz do cyklu publikacji stanowiących podstawę dysertacji jest relatywnie obszerny, zawiera nie tylko dyskusję wyników własnych, ale również wprowadzenie w postaci przeglądu literatury oraz opis zastosowanych metod badawczych. Spis zacytowanych 127 pozycji



literaturowych jest jednolity i staranny, bo tylko w jednej (pozycja 57), brakuje roku wydania. Również strona edytorska pracy stoi na bardzo wysokim poziomie. Dyskusja wyników wsparta jest przejrzystymi ilustracjami, a wszelkie dane numeryczne są zaprezentowane w formie tabel w tekście, bądź w formie zestawienia w suplemencie. Chociaż w tej części jest kilka niedociągnięć to jednak nie mają one większego wpływu na wartość merytoryczną pracy. Część rysunków stanowiących przedruki z opublikowanych już artykułów zostały przez doktoranta zaznaczone dopiskiem „*with permission*”. W tym miejscu należy zaufać autorowi rozprawy w tej kwestii, ponieważ żadna ze zgód wydawcy na wykorzystanie rysunków w pracy nie została zamieszczona w suplemencie. Zwyczajowo cel pracy (*objectives*) stanowi oddzielny rozdział, a tu został on połączony ze wstępem jako *Introduction and objectives*.

W podsumowaniu, przedłożony mi do oceny cykl pięciu publikacji wchodzących w podstawę dysertacji doktorskiej stanowi oryginalne rozwiązane 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 poz. 1668). W związku z tym, wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie mgr. Konstantina S. Varaksina do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie chemia.