



UNIwersYTET IM. ADAMA MICKIEWICZA W POZNANIU

---

Wydział Chemii

---

Prof. dr hab. Maciej Kubicki

Poznań, 31 lipca 2023

Zakład Krystalografii

Wydział Chemii UAM

### Recenzja

**rozprawy doktorskiej przedstawionej przez p. mgr. Magdalenę Welke**

Pani mgr Magdalena Welke przedstawiła rozprawę doktorską, wykonaną pod kierunkiem prof. dr hab. Andrzeja Wojtczaka jako promotora, zatytułowaną *Badania aminokwasowych pochodnych flawonu*. Rada Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pismem z dnia 7 lipca 2023 powierzyła mi zaszczyt i przyjemność dokonania oceny tej rozprawy.

Praca jest klasyczną dysertacją, skonstruowaną w standardowy sposób. W ogólnych zarysach składa się na nią część literaturowa, zakończona sformułowaniem celu pracy, dalej dość rozbudowana część doświadczalna (synteza, charakterystyka NMR i IR, badania strukturalne, badania aktywności biologicznej), dyskusja wyników i wnioski. Całość kończą polsko- i angielskojęzyczne streszczenia oraz spis niemal 90 pozycji literaturowych, a także dodatek, zatytułowany „Tabele wiązań wodorowych” (do pytania o to, czy są to wiązania wodorowe czy nie, jeszcze wróć).

Część literaturowa składa się, w mojej opinii, z dwóch bardzo nierównych fragmentów. W pierwszym, nieźle napisanym, Autorka opisuje krótko, ale dość interesująco podstawy chemii flawonoidów oraz – szerzej – kilka typów ich aktywności biologicznej. Doktorantka cytuje tu ponad 50 pozycji literaturowych, wykazując dobrą orientację w tematyce. Druga część, zatytułowana „Podstawy teoretyczne rentgenowskiej analizy strukturalnej” sprawia gorsze wrażenie. Wygląda trochę jak zbiór rozmaitych informacji, o mniejszym (częściej) bądź większym znaczeniu dla tematu pracy. Już pierwszy wzór, 4.1.a, jest pozostawiony bez wyjaśnień, a jest to bardzo ważny wzór, definiujący czynnik struktury. Nie dowiemy się, czym są tajemnicze zmienne  $hkl$ , co to jest  $f_n$ , ani jaki jest sens  $\varphi_n$ , ani nawet czym jest  $n$ , po którym następuje sumowanie do – równie nieokreślonego –  $N$ . Następny fragment opisuje metodę Pattersona, niestosowaną przez Autorkę, kolejne – metody bezpośrednie, udokładnianie struktury, absorpcję, ekstynkcję wtórną i – zupełnie nie wiadomo, dlaczego – rozpraszanie anomalne. Ogólnie miałem wrażenie pewnego chaosu i braku pomysłu na zwięzłe, logiczne przedstawienie tych wybranych zagadnień z zakresu podstaw rentgenowskiej analizy strukturalnej, które byłyby powiązane z dalszą częścią pracy... Świadczyć o tym może także fakt, że w całym rozdziale cytowana jest jedna praca (parametr Flacka, w sumie marginalny dla całości).

Część literaturowa kończy się zwięzłe i dość precyzyjnie sformułowanym celem pracy. Można mieć jedynie wątpliwości czy część biologiczna, obecna w pracy w stosunkowo małej części, zasługuje aż na tak dużą rolę w zakładanych celach pracy.

Drugą, znacznie obszerniejszą, część pracy, część doświadczalną, otwiera zwięzły opis metod stosowanych przez Autorkę. Na kolejnych dwudziestu stronach Doktorantka szczegółowo opisuje syntezy nowo otrzymanych związków: tetrafluoroboranów 4-etoksy-2-fenylchromenyliowych, aminokwasowych pochodnych flawonu, wraz z wynikami spektroskopii  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{19}\text{F}$  NMR, IR oraz analizy elementarnej. Część ta jest bardzo cenna dla chcących rozwijać podobną

tematykę, opisy są szczegółowe i rzetelne. Muszę przyznać, że największe wrażenie zrobiły na mnie nazwy systematyczne tych związków...

Po części typowo syntetycznej Autorka opisuje wyczerpująco sposoby przypisania sygnałów widm NMR poszczególnym atomom, robi to w sposób kompetentny i przekonujący – to bardzo mocna część pracy. Dalej p. Welke krótko opisuje widma oscylacyjne otrzymanych związków.

Wreszcie Autorka przechodzi do chyba zasadniczej części swojej pracy, wyników badań strukturalnych. W sumie jest to osiemnaście struktur, oprócz związków będących głównym motywem pracy są tam również otrzymane przypadkowo chalkony, ich fluoroborowe pochodne, produkty uboczne syntezy, flawon i tryptofan (a raczej jego solwat? kokryształ z kwasem octowym?).

Zarówno doświadczalne, jak i obliczeniowe fragmenty analiz są wykonane kompetentnie i interesująco. Autorka wykazuje, że czuje się pewnie na tym gruncie, potrafi szczegółowo przyjrzeć się strukturze, znaleźć w niej ważne informacje, wydobyć je i przeanalizować. Kilka uwag – pytań – które teraz następują, należy traktować raczej jako pytania zainteresowanego czytelnika niż jako uwagi krytyczne, choć i parę tych ostatnich, głównie redakcyjnych, się znajdzie...

1. Myślę, że położenia atomów wodoru związanych z heteroatomami znaleziono na mapach różnicowej, a nie całkowitej gęstości elektronowej (to jest pewnie żargon).
2. Tabela 8.1. Moim zdaniem bardziej czytelne byłoby podanie wzorów sumarycznych w formie pokazującej indywidua znajdujące się w sieci krystalicznej (a więc na przykład nie  $C_{17}H_{15}BF_4O_3$ , a  $C_{17}H_{15}O_3 \cdot BF_4$ ). Byłoby to szczególnie użyteczne w przypadku hydratów i ułamkowych ilości atomów tlenu we wzorach sumarycznych.
3. Nie znalazłem informacji o temperaturach, w jakich wykonano pomiary (może źle szukałem).
4. Zaskakuje precyzja pomiaru wymiarów kryształu – dziesiąte części mikrometra?



5. Rozumiem, że rys. 8.2.1. pokazuje schemat numeracji w przypadku dwóch cząsteczek w symetrycznie niezależnej części komórki elementarnej?
6. Rys. 8.2.1.1 pokazuje nieuporządkowanie anionu  $\text{BF}_4$ , informacja o tym, jak poradzono sobie z opisem tego nieuporządkowania pomogłaby w analizie struktury.
7. Rys. 8.2.1.2 – wartość 1.83(1) to oczywisty błąd „czeski”, prawda?
8. W kilku kolejnych strukturach pojawia się informacja o cząsteczkach wody o czynnikach obsadzenia 0.5 – czy to jest wynik symetrii, czy też niepełnego obsadzenia (tak mogłaby sugerować uwaga „z których jednej przypisałam obsadzenie 50%”). To pytanie ma znaczenie szczególnie w kontekście opisywanych szczegółowo sieci wiązań wodorowych. Tu muszę dodać, że nie zadawałbym takich pytań, gdyby Autorka dołączyła np. pliki .cif.
9. Racemizacja wszystkich pochodnych aminokwasowych wymagałaby szerszej analizy – czy jest to zjawisko powszechne, jakie są jego przyczyny? Próba odpowiedzi znajduje się w „Dyskusji wyników” i „Wnioskach”, ale jest ona dość ogólna i w zasadzie jednozdaniowa.
10. Pochodna 8.2.6 (i inne). Autorka pisze „Konfigurację wokół chiralnego centrum węglowego określiłam jako S dla jonu obojnaczego i R dla kationu”. Grupa przestrzenna jest centrosymetryczna – jaki więc jest sens takiego przyporządkowania?
11. Kilka struktur wykazuje opisane (czy może wskazane) nieuporządkowanie cząsteczek wody i hydroksylowych atomów wodoru. Tu również chętnie dowiedziałbym się, jak znaleziono i opisano ten nieporządek, a przede wszystkim, jak wpływa on na opis sieci wiązań wodorowych w tych strukturach (np. 8.2.10)?
12. Zastanawia mnie uwaga „Nie znaleziono struktury tryptofanu w bazie CSD”. Z pewnością są tam dość liczne struktury, zawierające tryptofan w różnych formach i w różnym towarzystwie... Co Autorka chciała dokładnie powiedzieć?

Jak pisałem wcześniej, uwagi te to głosy w dyskusji i prośby o wyjaśnienie, chyba nieuniknione przy tak dużej ilości struktur. Nie umniejsza to w żaden sposób wartości pracy i mojego uznania dla opanowania przez Autorkę rzemiosła krystalografa rentgenowskiego.

Kolejne dwie strony pracy poświęcone są badaniom aktywności biologicznej... samo ilościowe porównanie pokazując, co było jednak zasadniczym tematem pracy.

Na koniec p. Welke przeprowadza dyskusję uzyskanych wyników. Ten rozdział jest bardzo interesujący, zawiera sporo dobrze ugruntowanych przemyśleń i hipotez. Bardzo interesująca jest dogłębna analiza mechanizmu reakcji, spowodowana rozbieżnością między wydajnościami reakcji w doniesieniach literaturowych, a obserwowanymi przez Doktorantkę. Mam nadzieję, że materiał ten zostanie szybko wykorzystany w dobrej publikacji. Chciałbym się dowiedzieć, w jaki sposób obserwowano „odpychanie protonu obecnego przy atomie azotu i protonu przy atomie C5 pierścienia A”?

Wydaje się, że dyskusja na pewno zyskałaby na szerszym odniesieniu do podobnych struktur z literatury, do danych dotyczących np. typowych wartości parametrów geometrycznych.

Wnioski potwierdzają zasadniczą rolę badań strukturalnych, a nie biologicznych w tej pracy. To nie zarzut, ale stwierdzenie faktu...

I wreszcie Dodatek: Autorka zamieszcza w nim tabele „wiązań wodorowych”. Mam tutaj pytanie ogólne i zasadnicze: jakie dowody może p. Welke przedstawić, że każdy kontakt wskazany w tych tabelach to wiązanie wodorowe, a więc oddziaływanie energetycznie korzystne i stabilizujące układ? Nawiasem mówiąc, wolałbym, gdyby liczba miejsc znaczących odzwierciedlała przewidywaną dokładność parametru, a więc była mniejsza dla p. odległości  $H \cdots A$  niż  $D \cdots A$ .

Pragnę ponownie podkreślić, że pytania te wynikają z ciekawości i/lub niewiedzy i w żaden sposób nie wpływają na wysoką ocenę całej rozprawy. Dysertacja wskazuje, że p. mgr Welke jest samodzielnym naukowcem, potrafiącym stawiać pytania, znajdować sposoby na znalezienie odpowiedzi, używać odpowiednio dobranych narzędzi, a w końcu analizować uzyskane wyniki, odpowiedzieć na swoje pytania i znajdować kolejne.

Tak zwany, z nieznanych mi bliżej przyczyn, recenzencki obowiązek nakazywałby teraz wspomnienie o błędach redakcyjnych, literówkach, pomyłkach w opisach rysunków i tak dalej. Oczywiście, takie pomyłki w pracy się znajdują... ale nie widzę powodu (innego niż udowodnienie, że jednak pracę przeczytałem), by się tym zajmować, jako że praca jest zredagowana starannie. Może tylko zauważę, że dość łatwo można umieścić „etykiety” atomów tak, aby nie zamazywały rysunku.

### **Podsumowując:**

Na podstawie szczegółowej analizy rozprawy zatytułowanej „Badania aminokwasowych pochodnych flawonu” stwierdzam, że rozprawa ta spełnia bez zastrzeżeń wymagania stawiane pracom doktorskim w myśl obowiązującej Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Wnoszę tym samym o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Welke do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

