

**Recenzja rozprawy doktorskiej magister Adrianny Cyraniak pt.
„STABILNOŚĆ ELEKTRONOWA, KINETYCZNA
I TERMODYNAMICZNA WYBRANYCH SYNTONÓW”**

Przedstawione w recenzowanej pracy wyniki nawiązują do tematyki badań promotora rozprawy prof. Piotra Skurskiego, który zajmuje się między innymi problemami łączącymi teoretyczną chemię kwantową z jej praktycznymi aplikacjami. Na przykład zaprojektował szereg nowych superkwasów Lewisa-Brønsteda, określając ich moc, stabilność i możliwości zastosowań w katalizie reakcji chemicznych. Przedmiotem recenzowanej pracy jest wykorzystanie metod chemii kwantowej do projektowania syntezy chemicznej, w szczególności w oparciu o metodę retrosyntezy.

Synteza chemiczna, zajmując się konstruowaniem cząsteczek, podstawowego obiektu badań chemicznych, definiuje kluczowe problemy chemii. Mimo olbrzymich postępów chemii organicznej synteza organiczna wciąż przysparza wielu trudności a chemicy wierzą, że wciąż pozostaje ona sztuką. Retrosynteza to koncepcja projektowania syntez przez rozłączenia (dyskonekcje) wiązań, identyfikujących fragmenty projektowanej cząsteczki celu (TM), tak by reagenty odpowiadające tym fragmentom na drodze znanych lub spodziewanych reakcji utworzyły TM. Tytułowy synton to właśnie taki fragment molekularny. Rozłączenie wiązania nadaje syntonowi reaktywność najczęściej nukleofilową lub elektrofilową, tworząc układy donorowe i akceptorowe. Twórcą koncepcji retrosyntezy jest prof. Elias James Corey z Uniwersytetu Harvarda. Początki retrosyntezy okazały się trudne i nawet Corey miał problemy z publikacją wyników. Pojęcie *syntonu* okazało się na tyle skomplikowane, że Corey szybko zaczął go unikać. Już w monografii E. J. Corey, Xue-Min Cheng, *The Logic of chemical synthesis*, Wiley, używa tego terminu tylko dwukrotnie, nie nadając mu pierwszoplanowego znaczenia, które oryginalnie było kluczowe dla poszukiwania dróg dyskonekcji w TM. W takim znaczeniu synton definiować można jako grupa atomów w TM wybrana tak, by po jej transformacji do odpowiedniego ekwiwalentu reakcyjnego (reagenta) tworzyła w reakcji TM. W oryginalnym znaczeniu Corey’a kluczowym problemem jest właśnie wybór odpowiednich atomów. To niezwykle złożony problem optymalizacyjny. Powstające w wieloetapowym procesie syntezy pełne tzw. drzewa syntez pozostają poza możliwościami symulacji komputerowej. Jednocześnie pojęcie syntonu okazało się na tyle atrakcyjne, że literatura szybko

zaakceptowała ten termin, nadając mu znaczenie bardziej eksponujące reaktywność lub strukturę reagenta, a nie samą konstrukcję TM, na przykład syntony siarkowe (sulfur synthons). W takim właśnie znaczeniu używa tego terminu Doktorantka. Taki synton tworzy kategorię łączącą retrosyntezę z syntezą.

Pomimo potencjalnie dużego znaczenia retrosynteza i strzałka retrosyntetyczna długo pozostawała egzotycznym obszarem chemii. Dopiero ostatnio pierwszy prawdziwie skuteczny program softwarowy Synthia wzbudził ponowne zainteresowanie retrosyntezą. Po raz pierwszy komputer projektuje syntezę z efektywnością dorównującą chemikowi (Mikulak-Klucznik, *et al.* Grzybowski, Computational planning of the synthesis of complex natural products. *Nature* **588**, 83–88, 2020). Warto wspomnieć, że Synthia to wynik prac polskiej chemii, grupy profesora Bartosza Grzybowskiego z IChO w Warszawie. Poza innymi zaletami retrosynteza jest świetnym sposobem porządkowania chemii organicznej. Po pewnym czasie nawet najoporniejsi studenci zaczynają rozumieć jej syntonowy obraz.

Celem recenzowanej pracy była weryfikacja stabilności wybranych „anionowych syntonów boroalkenowych” ($\text{H}_2\text{C}=\text{BR}_2$)– (gdzie $\text{R}=\text{H}$, CH_3 , C_6H_5 , C_6F_5 , Mes) oraz ($\text{H}_2\text{C}=\text{B}=\text{CH}_2$)–, anionowych syntonów fosfoalkenowych ($\text{P}=\text{CR}_2$)– ($\text{R}=\text{H}$, CH_3 , C_6H_5 , C_6F_5 , Mes) oraz kationowych i anionowych syntonów α -cyjanowinylnych (H_2CCCN) $^{+/-}$ oraz ocena możliwości ich bezpośredniego zastosowania w praktyce laboratoryjnej. Praca realizowana była wyłącznie w oparciu o obliczeniowe metody chemii kwantowej.

Konstrukcja rozprawy jest typowa dla pracy doktorskiej. Składa się z trzech części: literaturowej, omówienia metod oraz wyników. Praca liczy 70 stron. Autorka cytuje 113 pozycji literaturowych. Jako integralna część zamieszcza także 4 publikacje D1-D4, które opisują wyniki badań projektu doktorskiego. W tekście Autorka odsyła czytelnika do tych publikacji w przypadku niektórych szczegółów.

W przeglądzie literaturowym Autorka opisała metodę analizy retrosyntetycznej ze szczególnym uwzględnieniem pojęcia syntonu. To bardzo dobre i wyczerpujące omówienie tej metody, z uwzględnieniem najnowszych używanych terminów np. *syntony logiczne*, *syntony nielogiczne*, nawet jeśli same te określenia mogą być mylące. Przecież wszystkie syntony muszą być logiczne, niektóre są tylko częściej spotykane lub bardziej typowe dla obecnej chemii organicznej. Trochę mi tutaj brakuje podziału na tradycyjny synton Corey’a oraz synton w znaczeniu reagenta, o którym pisałem wcześniej, szczególnie, że jest on kluczowy dla pracy Doktorantki. W pierwszym znaczeniu skupiamy się na sposobie wyboru atomów w TM, w drugim na reaktywności i strukturze. Warto też podkreślić, że literatura dosyć swobodnie fluktuuje między tymi znaczeniami, czasami nazywając syntonami wprost reagenty.

W części eksperymentalnej pani Cyraniak bada stabilności wybranych, jak to określa *izolowanych anionowych syntonów* boroalkenowych ($\text{H}_2\text{C}=\text{BR}_2$)⁻ ($\text{R}=\text{H}$, CH_3 , C_6H_5 , C_6F_5 , Mes) oraz ($\text{H}_2\text{C}=\text{B}=\text{CH}_2$)⁻, anionowych syntonów fosfoalkenowych ($\text{P}=\text{CR}_2$)⁻ ($\text{R}=\text{H}$, CH_3 , C_6H_5 , C_6F_5 , Mes) oraz kationowych i anionowych syntonów α -cyjanowinylowych (H_2CCCN)^{+/-}, wyznaczając wartości wertykalnej energii odrywania elektronu. Według obliczeń obecność kationu sodowego jako przeciwnu, nie wpływa znacząco na strukturę i rozkład gęstości elektronowej układów. Doktorantka wykazuje także, że przyłączenie elektronu do obojętnej, wysokoenergetycznej struktury, może prowadzić do konkurencyjności energetycznej utworzonego w ten sposób anionowego izomeru z formami anionowymi pozostałych izomerów. W przypadku izomeru $\text{H}_3\text{B}-\text{C}\equiv\text{CH}$ przyłączenie nadmiarowego elektronu prowadzi do anionu ($\text{H}_3\text{B}-\text{C}\equiv\text{CH}$)⁻, który jest najbardziej stabilnym izomerem (wraz z izoenergetycznym izomerem ($\text{H}_2\text{C}=\text{B}=\text{CH}_2$)⁻), podczas gdy odpowiadająca mu struktura obojętna posiada najwyższą energię spośród rozpatrywanych układów. Analizując syntony fosfoalkenowe o wzorze ogólnym (PCR_2)⁻ ($\text{R} = \text{H}$, CH_3 , C_6H_5 , C_6F_5 , Mes) wyznacza struktury ich najstabilniejszych izomerów. W większości odpowiadają one wzorowi ogólnemu ($\text{P}=\text{CR}_2$)⁻, z wyjątkiem układu z podstawnikami C_6F_5 , dla którego preferowanym izomerem jest ($\text{P}=\text{CF}-\text{R}-\text{R}$)⁻.

Bada termodynamiczną stabilność tych izomerów i analizuje ścieżki rozpadu stwierdzając, że fragmentacja nie prowadzi do produktów o niższej energii łącznej niż analizowane aniony co świadczy o termodynamicznej stabilności badanych układów.

Szczegóły obliczonej budowy syntonów Autorka ilustruje na odpowiednich rysunkach. Na przykład rysunek 6 przedstawia budowę soli $\text{Na}^+(\text{H}_2\text{C}=\text{BR}_2)^-$ ($\text{R}=\text{H}$, CH_3 , C_6H_5 , C_6F_5 , Mes) uzyskane na poziomie obliczeniowym MP2/aug-cc-pVDZ . Długości wiązań wyrażone są w Å. Widzimy interesującą budowę takich związków, gdzie kation Na^+ tworzy układ mostkowy między węglem a borem.

W końcu podobne analizy przeprowadza dla izolowanych form jonowych układu $\text{C}_3\text{H}_2\text{N}$ oraz ich potencjalne zastosowanie jako syntonów cyjanowinylowych. To tylko skrótowy opis pracy a eksperymenty prowadzone przez Autorkę obejmują wiele wątków.

Praca stanowi ważne, ciekawe i nowatorskie spojrzenie na analizę retrosyntetyczną, dla której symulacje komputerowe są kluczowe. Skupiają się one jednak na problemach wyznaczania drzew syntez, kodowania cząsteczek przez ich transformacje do tekstowej formy ASCII jako kody SMILES. Problemem też jest wyznaczanie tzw. wzorców reakcji (reaction templates). Korekta (kuracja) danych (data curation) w takich wzorcach wykonywana manualnie przez człowieka jest kluczowa dla powodzenia metody. Interwencja człowieka decyduje, że

stosowana metoda nosi cechy *feature engineering*. Pełna AI wymaga metody *feature learning*, pełnej autonomii komputera bez interwencji człowieka. W obecnej chwili wydaje się, że w metodach analizy retrosyntetycznej *feature engineering* jest wciąż bardziej efektywny. Ciekaw jestem jak w takim krajobrazie plasowałaby swoje obliczenia Doktorantka. Czy istniałaby szansa praktycznych aplikacji?

Po przeczytaniu pracy nasunęło mi się szereg pytań. Najistotniejszym problemem wydaje mi się już samo sformułowanie badanego tematu. Spodziewam się w tym zakresie ciekawej dyskusji w trakcie obrony pracy. Chemia jest zawieszona między cząsteczkami a substancjami. Ta dychotomia powoduje wiele problemów interpretacyjnych. Molekuła poza układem eksperymentalnym jest w pewnym sensie modelem, synton to też obiekt wirtualny. Doktorantka uzasadnia cel pracy jako potencjalną drogę do *bezpośredniego zastosowania [anionów syntonowych] w praktyce laboratoryjnej* (str. 4) oraz odejścia od konieczności konstruowania ekwiwalentów reakcyjnych syntonów. W założeniu Doktorantka pisze o *wyeliminowaniu wyboru właściwych odpowiedników dla uzyskanych w ramach analizy retrosyntetycznej syntonów wymaga dużej wiedzy i doświadczenia, stanowiąc ważny etap retrosyntezy. Eliminacja tego etapu pozwoliłaby na duże uproszczenie całego procesu, redukując zarówno czas wymagany do jego realizacji, jak i związane z tym koszty*. Ale przecież badane syntony jako reagenty muszą występować w postaci soli. Są więc także różne od czystego wirtualnego syntonu.

Czy możemy mówić o molu syntonów? Tutaj jako analogia nasuwa mi się chemia enolanów, generowanych ze związków karbonylowych. Wczesna chemia karboanionów enolanowych obejmowała np. dyskusję na temat możliwości występowania *nagich anionów*, a więc w terminologii stosowanej przez Doktorantkę izolowanych syntonów na przykład w reakcjach katalizy międzyfazowej. Anegdotycznie gdzieś w literaturze przypomina mi się polemika, czy są to aniony nagie, czy topless. To problem pokrewny do badań Autorki. Takie właśnie nagie aniony są celem pracy Doktorantki. Trwałości enolanów również były obliczane metodami chemii kwantowej (Elango, M., Parthasarathi, R., Subramanian, V., & Chattaraj, P. K. (2006). Alkylation of enolates: An electrophilicity perspective. *International journal of quantum chemistry*, 106(4), 852-862). Ciekaw jestem czy Autorka zgodzi się, by cel pracy sformułować jako badania trwałości odpowiednich anionów, nie sięgając po pojęcie syntonu. Rozumiem, że pojęcie syntonu ma wzmacniać powiązania z AR? Może procedury obliczeń kwantowych mogłyby wspomagać metodę retrosyntezy *in silico*? Spodziewam się, że będziemy mogli na obronie porównać prace Autorki oraz te poświęcone enolanom. Tam też można mówić o selektywności (izomerach) C- vs. O alkiłowanie. Czy można zastosować metody stosowane przez Doktorantkę do enolanów?

Konkludując, przedstawiłem powyżej bardzo skrótowo treści recenzowanej pracy. Praca poświęcona jest niezwykle aktualnym zagadnieniom analizy retrosyntetycznej. To tutaj chemoinformatyka odnosi jeden z największych sukcesów ostatnich lat. Generalnie praca napisana jest dobrze. Można odnaleźć tylko drobne błędy lub potknięcia. Na przykład str. 4 *Analiza retrosyntetyczna polega na planowaniu syntezy **strukturalnie skomplikowanego** związku poprzez jego systematyczne dzielenie (...)* Poprawnie, *Analiza retrosyntetyczna polega na planowaniu syntezy związku poprzez jego systematyczne dzielenie (...)*. Każdy związek można poddać AR. Na rysunku 1 synton B powinien być akceptorowy, a nie donorowy; str. 23 kation acylowy, powinno być acyliowy. Czy termin **izolowany anionowy synton** nie powinien być określony po prostu jako synton donorowy? Wiadomo, że synton jest „izolowany” z definicji.

Warto tu dodać, że Doktorantka posiada znaczący dorobek naukowy, będąc współautorką 4 publikacji w znaczących czasopismach. We wszystkich jest pierwszym autorem, a załączone w pracy oświadczenia autorów potwierdzają jej udział w tworzeniu publikacji.

Podsumowując, wyniki uzyskane w zrealizowanej rozprawie doktorskiej stanowią istotny wkład w rozwój chemii, w szczególności unikatowych aplikacji chemii kwantowej w chemoinformatykę analizy retrosyntetycznej. Po analizie przedstawionych treści rozprawy potwierdzam ścisły związek pomiędzy przedstawionym celem pracy, a wnioskami końcowymi. Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Adrianny Cyganiak spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późniejszymi zmianami). Wnioskuje zatem o dopuszczenie mgr Adrianny Cyganiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę znaczenie wyników pracy i jej inspirację dla unikatowych i nowatorskich zastosowań chemii kwantowej w bardzo aktualnym kierunku symulacji retrosyntezy *in silico*, precyzję wykonanych badań, bardzo dobry dorobek publikacyjny Doktorantki oraz potencjalne aplikacyjne znaczenie pracy myślę, że warto rozważyć wniosek o wyróżnienie pracy, jeżeli spełnia ona formalne wymogi regulaminu wyróżnień w szkole doktorskiej.

Jarosław Polański