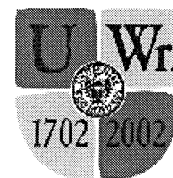




WYDZIAŁ CHEMII UNIwersYTETU WROCLAWSKIEGO



ul. F. Joliot-Curie 14

50-383 Wrocław

Dr. hab. Maria Wierzejewska-Hnat

Wrocław, 8 maja 2008r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Ganny Geregi pt. „Matrix isolation studies of structure and UV-induced transformations of selected N-heterocyclic molecules”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Ganny Geregi została wykonana w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod kierunkiem Doc. dr. hab. Macieja Nowaka – znanego i uznanego specjalisty w dziedzinie spektroskopii i fotochemii układów molekularnych izolowanych w matrycach niskotemperaturowych.

Recenzowana rozprawa poświęcona jest badaniom struktury i przemian fotochemicznych pod wpływem promieniowania UV wybranych związków heterocyklicznych z jednym lub więcej atomami azotu w cząsteczce, należących do licznej grupy laktamów, zawierających w pierścieniu podstawniki N-H i C=O w pozycji α . Autorka przebadła trzy układy z pojedynczym, sześcioczłonowym pierścieniem heterocyklicznym oraz osiem układów z dołączonym do pierścienia heterocyklicznego pierścieniem benzenowym lub pierścieniem pięcioczłonowym. Obiektem zainteresowania była również siarkowa pochodna hydroksypirydyny. Autorka stosowała metodę izolacji w matrycach niskotemperaturowych sprzężoną ze spektroskopią w podczerwieni oraz metody chemii kwantowej: ab initio oraz funkcjonałów gęstości (DFT).

Licząca 225 stron rozprawa składa się z czterech rozdziałów stanowiących wstęp, w których Autorka omawia kolejno znaczenie i funkcje biologiczne związków będących obiektami badań oraz jasno definiuje zasadnicze cele pracy. Dalej następuje bardzo zwięzłe omówienie techniki izolacji matrycowej w kontekście jej przydatności do realizacji celów postawionych w rozprawie, zagadnień dotyczących zjawiska tautomeryzacji związanej z procesem wewnątrz-cząsteczkowego przeniesienia protonu pod wpływem promieniowania

UV i jej prawdopodobnego mechanizmu. W następnych rozdziałach Autorka podaje informacje dotyczące układu pomiarowego oraz podstawy teoretyczne metod ab initio i DFT.

Jako motywację do podjęcia badań nad strukturą i przemianami fotochemicznymi związków będących obiektami badań Autorka podaje ich liczne funkcje biologiczne, dzięki którym niektóre z nich znalazły szerokie zastosowanie w farmakologii. Określenie wpływu promieniowania z zakresu UV na strukturę związków będących fragmentami większych układów biologicznych może przyczynić się do zrozumienia mechanizmów uszkodzenia komórek czy mutacji genetycznych pod wpływem tego promieniowania. Zagadnienia te zostały wyczerpująco omówione w jednym z rozdziałów wstępu.

Zasadniczą część rozprawy stanowi rozdział zatytułowany „Results and discussion” obejmujący szczegółowe przedstawienie wyników badań własnych oraz ich interpretację. Tabele zawierające obliczone parametry strukturalne badanych układów oraz porównanie częstości obliczonych i obserwowanych, rozkład energii potencjalnej i przypisanie pasm zestawiono w załącznikach na końcu pracy. Rozprawa zawiera również krótki rozdział podsumowujący przedstawione wyniki.

Po przeczytaniu ocenianej rozprawy stwierdzam co następuje:

1. Praca zawiera bardzo bogaty materiał doświadczalny, oparty na licznych eksperymentach matrycowych, który w jasny sposób dowodzi, że we wszystkich badanych układach zachodzi pod wpływem promieniowania UV zjawisko wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu prowadzące do izomeryzacji oksohydroxy.
2. Szereg związków wybrany do badań uważam za bardzo trafny i dobrze przemyślany. Autorka rozpoczyna analizę równowag tautomerycznych od prostych heterocyklicznych układów sześcioczłonowych z jednym lub dwoma atomami azotu w pierścieniu (2-pirydynon, 2-pirazynon i 4-pirymidynon), które dalej służą jako związki odniesienia przy analizie wyników otrzymanych dla większych układów. Następnie przedstawiono rezultaty dla pięciu związków dwupierścieniowych, które są analogami badanych związków jednopierścieniowych z pierścieniem benzenowym przyłączonym poprzez jedno wspólne wiązanie w różnych pozycjach pierścienia heterocyklicznego. Kolejną grupę stanowią związki będące połączeniem „macierzystych” związków heterocyklicznych z pięcioczłonowym pierścieniem pirazolowym względnie imidazolowym. Taki wybór pozwolił na wyciągnięcie ogólnych wniosków dotyczących wpływu dołączonych układów aromatycznych na położenie równowag tautomerycznych. Zaobserwowano na przykład, że obecność dodatkowego pierścienia

dołączonego poprzez wspólne wiązanie podwójne powoduje, w porównaniu z odpowiednim układem jednopierścieniowym, wyraźny wzrost stabilności formy okso względem formy hydroksy, a kluczowym czynnikiem jest rozszerzenie układu π -elektronowego.

3. Szczególny nacisk został położony na określenie równowag tautomerycznych dla badanych związków. Wnikliwa analiza wyników spektroskopowych, wsparta rezultatami przeprowadzonych obliczeń, pozwoliła na wyznaczenie ułamka molowego form hydroksy i okso w matrycy dla wszystkich izolowanych molekuł. Warto zaznaczyć, że w niektórych przypadkach zadanie to było szczególnie trudne jak np. dla hipoksantyny, dla której w widmie matrycy argonowej bezpośrednio po napyleniu obecne są dwie różne formy okso i niewielka ilość formy hydroksy. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w miarę możliwości Autorka wykorzystwała więcej niż jedną metodę pozwalającą na określenie wspomnianego ułamka molowego uzyskując bardzo dobrą zgodność otrzymanych wyników.
4. Dzięki kompleksowej analizie widm IR Autorka uzyskała niezwykle cenną możliwość porównania eksperymentalnie wyznaczonej różnicy energii swobodnej występujących w matrycy tautomerów z tym parametrem obliczonym metodami chemii kwantowej.
5. Bardzo ciekawe wyniki Autorka otrzymała dla ostatniego z badanych układów: N-hydroksypirydino-2(1H)tionu, który stosowany jest jako prekursor rodników OH uwalnianych fotochemicznie. Przemiany jakim ulega ten związek pod wpływem promieniowania UV, nie były jak dotąd szczegółowo opisane. Pomimo ich złożoności udało się, w oparciu o widma otrzymane dla związku niedeuterowanego i deuterowanego oraz przeprowadzone obliczenia odtworzyć przebieg reakcji w matrycach argonowej i azotowej od prekursora poprzez dwa rodniki spulapkowane we wnętrzu matrycowej do 2-hydroksysulfanylopirydyny i jej trwalszego rotameru różniącego się ułożeniem grupy hydroksylowej.
6. Chociaż warunki fotolizy zostały tak dobrane aby głównym procesem fotochemicznym była reakcja tautomeryzacji, w niektórych przypadkach (allopuryinol, 9-metylohipoksantyna, hipoksantyna) obserwuje się dodatkową ścieżkę reakcji związaną z otwarciem pierścienia sześciocząłowego i utworzeniem cząsteczki skoniugowanego ketenu zawierającego grupę $-C=C=O$. Przeprowadzone w pracy obliczenia potwierdziły strukturę tych ciekawych fotoproduktów.
7. Autorka poświęciła wiele uwagi przypisaniu wszystkich obserwowanych w widmach IR pasm. Z wyjątkiem najprostszych układów, brak było jak dotąd w literaturze

szczegółowej analizie spektroskopowej badanych w pracy związków. Było to niezwykle trudne zadanie z uwagi na liczne sprzężenia występujące w tych cząsteczkach. Dzięki wykonanym obliczeniom metodą DFT, które dostarczyły wartości częstości harmonicznych i intensywności oraz analizie macierzy rozkładu energii potencjalnej Autorka bardzo dobrze wywiązała się z tego zadania.

Lektura pracy nasunęła mi również kilka uwag i wątpliwości, którymi chciałabym się podzielić:

1. Kluczowym procesem przy omawianiu prezentowanych wyników jest proces przeniesienia protonu indukowany promieniowaniem UV. Jego mechanizm ciągle nie jest wystarczająco dobrze poznany. Chętnie widziałabym we wstępie rozprawy (rozdział 2.3) obszerniejszy przegląd literatury na ten temat.
2. Rozdział 5.1. opisujący parametry termodynamiczne oraz rozdział dotyczący kryteriów aromatyczności i jej wpływu na równowagi tautomeryczne (5.7. Aromaticity and tautomerism) są oparte o dane literaturowe i jako takie powinny być umieszczone we wstępie rozprawy, a nie w części dotyczącej wyników własnych.
3. Bardzo ciekawym zjawiskiem przy badaniach równowag konformacyjnych w matrycach niskotemperaturowych jest ewentualna odwracalność procesu. Autorka poświęciła temu zagadnieniu krótki rozdział (5.6. Reversibility of the phototautomeric reaction), a w moim przekonaniu warto byłoby nieco bardziej szczegółowo omówić ten efekt.
4. W części końcowej (Concluding discussion) brakuje podsumowującej tabeli, która zawierałaby najważniejsze wyniki dotyczące wszystkich badanych równowag tautomerycznych, co ułatwiłoby całościowe spojrzenie na bardzo obszerny materiał doświadczalny zawarty w rozprawie.
5. Dyskusja dotycząca wpływu aromatyczności układu na położenie równowagi tautomerycznej zyskałaby gdyby rozważyć oprócz geometrii również, w oparciu o wyniki obliczeń, rozkład gęstości elektronowej w badanych układach.
6. Bardzo intrygujący wynik otrzymała Autorka dla ostatniego z badanych układów N-hydroksypirydino-2(1H)tionu, dotyczący niezwykle szerokiego jak na warunki matrycowe, silnie przesuniętego w stronę niskich liczb falowych pasma odpowiadającego drganiom rozciągającym grupy OH związanej poprzez, można przypuszczać, na ogół słabe wiązanie OH...S. Brakuje w tym miejscu wzmianki o tym

czy znane są w literaturze podobne przykłady, a jeżeli tak to dla jakich układów są obserwowane i jakie przesunięcia $\Delta\nu_{OH}$ im towarzyszą?

Wspomniane przeze mnie uwagi są natury dyskusyjnej i w najmniejszym stopniu nie rzutują na ogólną, bardzo pozytywną ocenę rozprawy ani nie podważają w żaden sposób zasadniczych wniosków pracy.

Recenzowana praca napisana jest bardzo przejrzysto i starannie zredagowana. Na uwagę zasługuje również jednolita, ułatwiająca czytanie strona graficzna rozprawy.

Oceniając całość rozprawy uważam, że mgr Ganna Gerega zrealizowała postawione cele naukowe. Opanowała trudną technikę pomiarów w matrycach niskotemperaturowych i metody chemii kwantowej w stopniu pozwalającym na samodzielne prowadzenie badań. Autorka uzyskała szereg bardzo ciekawych i wartościowych wyników. Wykazała umiejętność rozwiązywania trudnych problemów naukowych oraz logicznej i przejrzystej ich prezentacji. Większość wyników zawartych w ocenianej rozprawie jest już opublikowana w bardzo dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (Biophysical Chemistry, Journal of Physical Chemistry A). Bez wahania oceniam recenzowaną pracę jako bardzo dobrą.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Ganny Geregi spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim i odpowiada warunkom określonym w art. 13 ustawy z dn. 14.03.2003 „O stopniach naukowych i tytule naukowym”. Wnoszę o dopuszczenie mgr Ganny Geregi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mania Monejewska-Klut