

dr hab. CEZARY CZAPLEWSKI, prof. UG

29.06.2019

Recenzja osiągnięcia naukowego zatytułowanego
„Badanie reaktywności i konformacji wybranych pochodnych cukrów
z wykorzystaniem metod chemii obliczeniowej”
oraz działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej dr Andrzeja Nowackiego
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

Dr Andrzej Nowacki w 1995 roku uzyskał tytuł magistra chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. W roku 1997 został zatrudniony na stanowisku specjalisty naukowo-technicznego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. W roku 2003 obronił na tym samym Wydziale rozprawę doktorską pt. ”O tworzeniu się i izomeryzacji wybranych glikozydów”, której promotorem był prof. Andrzej Wiśniewski. W roku 2004, po uzyskaniu stopnia doktora, został zatrudniony na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Dr Andrzej Nowacki od początku swojej kariery naukowej prowadzi badania pochodnych cukrów z wykorzystaniem głównie metod chemii obliczeniowej. Tematyka przedstawiona jako osiągnięcie naukowe nie jest bezpośrednio związana z zagadnieniami przedstawionymi w Jego doktoracie, które obejmowały teoretyczne badania ścieżek reakcji tworzenia (D-glukofuranozyd metylu)uron-6,3-laktonów oraz eksperymentalne badania mechanizmu reakcji izomeryzacji 2-deoksy-D-arabinoheksozydów metylu. Dorobek naukowy dr Andrzeja Nowackiego obejmuje łącznie 38 publikacji, z czego 30 w czasopiśmie z listy JCR, w tym 24 po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych. Ponadto dr Andrzej Nowacki jest współautorem 45 prezentacji na konferencjach międzynarodowych i krajowych. Prace naukowe z udziałem dr Andrzeja Nowackiego zostały nagrodzone przez Rektora Uniwersytetu Gdańskiego w roku 2004 nagrodą zespołową II-go stopnia a przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nagrodą I-go stopnia w roku 2017. Sumaryczny współczynnik oddziaływania czasopism, w których były publikowane prace dr Andrzeja Nowackiego (impact factor w/g Journal Citation Reports zgodnie z rokiem opublikowania) wynosi 54,141 (27,712 dla publikacji z cyklu habilitacyjnego). Publikacje dr Andrzeja Nowackiego były cytowane 108 razy według bazy Web of Science i 118 razy według

bazy Scopus (prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego były cytowane 65 razy w tym 24 razy bez autocytowań według bazy Web of Science). Indeks Hirscha wyznaczony na podstawie cytowań publikacji dr Andrzeja Nowackiego wynosi 6.

Cykl prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego składa się z 14 publikacji, które ukazały się w czasopiśmie z listy JCR w latach 2011-2018 (3 prace opublikowane w *Comput. Theor. Chem.* IF=1.139, po 2 prace w *J. Mol. Model.* IF=1.867, *J. Mol. Graph. Model.* IF=1.674 i *J. Phys. Chem. A* IF=2.918, 4 prace w *Carbohydr. Res.* IF=2.044 oraz praca w *J. Comput. Aid. Mol. Des.* IF=3.028). Prace są wieloautorskie, w załączonych pisemnych oświadczeniach współautorzy wszystkich prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego określili szczegółowo swój udział (z wyjątkiem nieżyjącego prof. Andrzeja Wiśniewskiego). Według oceny habilitanta jego udział w publikacjach składających się na cykl habilitacyjny wynosił od 50 do 85%. Wszystkie prace mają charakter teoretyczny, w których dr Andrzej Nowacki zaprojektował i przeprowadził większość obliczeń, interpretował i opracował wyniki, w większości prac to On przygotował koncepcję badań. W 10 publikacjach dr Andrzej Nowacki jest autorem korespondencyjnym (w 7 z nich również pierwszym autorem), a w pozostałych 4 publikacjach jest pierwszym autorem, co podkreśla Jego wiodący udział. Cykl prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego dotyczy zastosowania metod obliczeniowych w badaniach reaktywności i konformacji wybranych pochodnych cukrów. Dr Andrzej Nowacki postawił sobie za cel zbadanie przebiegu reakcji tworzenia czwartorzędowych soli amoniowych, w których substratami są O-mesylo- i chloropochodne 2-hydroksymetylotetrahydrofuranu będące analogami związków cukrowych. W swoich badaniach stworzył kompleksowy opis przebiegu badanych reakcji z uwzględnieniem zmian energetycznych oraz konformacyjnych. Ponadto w ramach osiągnięcia habilitacyjnego dr Andrzej Nowacki przeprowadził badania konformacyjne wybranych azotowych oraz 1,2-nienasyconych pochodnych cukrów istotnych dla ich aktywności biologicznej.

Pierwsze cztery prace z cyklu habilitacyjnego (prace H1-H4) przedstawiają wyniki badań teoretycznych przemiany O-mesylowych pochodnych metanu i 2-hydroksymetylotetrahydrofuranu w czwartorzędowe sole amoniowe z wykorzystaniem różnych czynników nukleofilowych: trimetyloaminy (praca H1), pirydyny (praca H2 oraz H3) i amoniaku (praca H4). Uzyskane profile energii DFT B3LYP/6-31+G** pokazują klasyczny kształt dla reakcji Menshutkina z dwoma minimami dla kompleksu reagentów oraz produktów w postaci zwartej pary jonowej rozdzielonych przez maksimum dla stanu przejściowego. Aby dokładniej określić wysokość bariery aktywacji dr Andrzej Nowacki wykorzystał funkcjonal MPW1K zaprojektowany do badania kinetyki reakcji chemicznych ponieważ wysokości barier aktywacji obliczone za pomocą funkcjonału B3LYP są często zaniżone. Dla badanych reakcji bariery aktywacji obliczone z wykorzystaniem funkcjonału

MPW1K są wyższe o 1 do 3 kcal/mol w porównaniu do wyników dla funkcjonału B3LYP. Oba funkcjonały wykazują jednak taki sam trend reaktywności dla poszczególnych związków. Uzyskane przez dr Andrzeja Nowackiego wyniki pokazują, że w fazie gazowej całkowita reakcja jest energetycznie niekorzystna i wymuszona, natomiast w rozpuszczalnikach polarnych (uwzględnionych w obliczeniach w modelu solwatacyjnym PCM dla wody i etanolu) tworzenie czwartorzędowych soli amoniowych jest samorzutne. Wyniki obliczeń pokazały, że wysokość bariery aktywacji w badanych procesach jest większa dla substratów rozgałęzionych przy atomach będących centrum reakcji (C1) lub w pozycji sąsiedniej (C2) oraz zależy od wielkości i stanu elektronowego podstawnika w pozycji C5 pierścienia THF. Badania dr Andrzeja Nowackiego pokazały także korelację pomiędzy wysokością bariery aktywacji w fazie gazowej a powinowactwem nukleofila do protonu.

W publikacjach H5 i H6 dr Andrzej Nowacki przedstawił badania teoretyczne reakcji chlorometanu i pochodnych 2-chlorometylotetrahydrofuranu z dwoma nukleofilami: trimetyloaminą (praca H5) oraz amoniakiem (praca H6). Przebieg reakcji jest analogiczny do badanych wcześniej przemian O-mesyłowych pochodnych. Wyniki obliczeń pokazały, że chloropochodne w reakcji z trimetyloaminą są mniej reaktywne niż odpowiednie pochodne mesyłanowe. Do obliczeń w fazie gazowej dla reakcji chloropochodnych z amoniakiem dr Andrzej Nowacki wykorzystał funkcjonały DFT B3LYP oraz MPWIK w dwóch bazach funkcyjnych a także metodę MP2. Porównanie wyników pokazuje, że najwyższe bariery aktywacji są wyznaczone przez metodę MP2, najniższe przez funkcjonał B3LYP, a wartości dla funkcjonału MPW1K są pośrednie. Wyliczone bariery aktywacji są o około 2 kcal/mol wyższe od barier dla O-mesyłowych pochodnych, co pokazuje, że zamiana grupy odchodzącej spowolnia reakcję tworzenia soli amoniowych. Efekt zmiany nukleofila, z trimetyloaminy na amoniak był niewielki. W pracach H5 i H6 dr Andrzej Nowacki przedyskutował także zmiany konformacyjne pierścienia THF w trakcie reakcji z nukleofilem i wykazał, że pierścień nie wykazuje tendencji do znaczących zmian konformacyjnych.

W pracy H7 dr Andrzej Nowacki kontynuował badania przemiany bardziej złożonych O-mesyłowych pochodnych tetrahydrofuranu w czwartorzędowe sole amoniowe dobudowując pierścień dioksolanowy (osłona O-izopropylidenowa stosowana w syntezie cukrowej) i tworząc w ten sposób skondensowany układ bicykliczny. Wprowadzona modyfikacja prowadzi do usztywnienia konformacyjnego, największą swobodę ruchów mają atomy najbardziej oddalone od wspólnej krawędzi w skondensowanym układzie bicyklicznym. W czasie obliczeń obydwie pierścienie pozostawały w jednej z dwóch form: *egzo* lub *endo*, a o preferencji decydował podstawnik przy atomie węgla C5 pierścienia THF. Szczegółowa analiza konformacyjna pokazała,

że preferowanymi konformacjami pierścienia THF są te leżące w okolicach równikowych koła pseudorotacji. Wykonane przez dr Andrzeja Nowackiego obliczenia potwierdziły, że wprowadzenie osłony O-izopropylidenowej ogranicza swobodę konformacyjną pierścienia THF eliminując konformacje znajdujące się w rejonie biegunów koła pseudorotacji. Wprowadzenie osłony O-izopropylidenowej nie wywarło istotnych zmian w energetyce badanych reakcji, jedynie nieznaczne obniżenie wysokości barier w porównaniu do analogicznych układów bez tej osłony co może być związane z wymuszeniem konformacji, w których centrum reakcji jest wyeksponowane na atak nukleofilowy.

W pracy H8 dr Andrzej Nowacki przedstawił wyniki badań mechanizmu tworzenia czwartorzędowej soli amoniowych „gemini” i jej przemiany w diaminę. Sole „gemini” zawierają w cząsteczce dwa dodatnio naładowane centra połączone ze sobą hydrofobowym elementem strukturalnym, wykazują silne właściwości powierzchniowocenne jak również zwiększoną toksyczność wobec bakterii i grzybów co czyni je interesującym obiektem badań. Punktem wyjścia były badania eksperymentalne nad powstawaniem soli podwójnych w oparciu o 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-O-triflilo-D-mannitol, w których uczestniczył dr Andrzej Nowacki. Synteza tego związku prowadziła obok oczekiwanego produktu również do produktów ubocznych: soli pojedynczej posiadającej ugrupowanie aminowe, diaminy oraz triflanu tetrametyloamoniowego. Dr Andrzej Nowacki zaprojektował obliczenia zakładając dwie alternatywne drogi przemiany 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-O-triflilo-D-mannitolu w odpowiednią diaminę aby zbadać ścieżki reakcji syntezy czwartorzędowej soli amoniowych z mono- i ditriflanów 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu oraz następczego procesu przeniesienia grupy metylowej. Przeprowadzone obliczenia DFT z użyciem funkcjonałów B3LYP i M06-2X pokazały, że bariery aktywacji procesów przeniesienia grupy metylowej, wyliczone dla fazy gazowej, są niższe niż bariery wyliczone dla procesów tworzenia soli. Wyniki obliczeń reakcji w etanolu w modelu solwatacyjnym PCM pokazały, że szybkości procesów tworzenia soli podwójnej i oderwania pierwszej grupy metylowej są zbliżone. Zaproponowany przez dr Andrzeja Nowackiego mechanizm reakcji tłumaczy uzyskane wcześniej wyniki eksperymentalne i pokazuje, że odpowiedni dobór warunków prowadzenia reakcji pozwala uzyskać sól podwójna z dobrą wydajnością.

W kolejnych trzech publikacjach (H9-H11) dr Andrzej Nowacki zaprezentował badania konformacyjne wybranych azotowych pochodnych cukrów. 3-Azydo-2,3,6,-trideoksyheks-5-enopiranozydy będące przedmiotem badań w pracy H9 to ważna grupa związków będących produktami przejściowymi w syntezie cukrowych komponentów antybiotyków antracyklinowych. Punktem wyjścia do badań teoretycznych były badania konformacyjne z wykorzystaniem spektroskopii NMR, które pokazały interesujące zależności dla podstawnika 5-metylenowego w

pierścieniu piranozowym. Wykonane przez dr Andrzeja Nowackiego obliczenia pokazały, że obecna w pierścieniu grupa 5-metylenowa zwiększa labilność konformacyjną, w porównaniu z cukrami nasyconymi. Dr Andrzej Nowacki wykazał, że stan równowagi konformacyjnej dla badanych związków zależy od orientacji przestrzennej grupy azydkowej oraz efektu endoanomerycznego. Teoretyczna analiza konformacyjna z wykorzystaniem funkcjonału B3LYP potwierdziła równowagę konformacyjną ze znaczącym udziałem konformacji skręconej łódki sugerowanej na podstawie badań eksperymentalnych NMR. Publikacja H10 przedstawia wyniki analizy konformacyjnej dla wszystkich teoretycznie możliwych 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu. Dr Andrzej Nowacki potwierdził wyniki badań eksperymentalnych z wykorzystaniem spektroskopii NMR odnośnie preferencji konformacyjnych tych związków. W pracy H11 dr Andrzej Nowacki zbadał przestrzeń konformacyjną 2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranydu diosgenyłu w postaci neutralnej i naładowanej dodatnio oraz opisał wpływ protonowania atomu azotu na preferencje konformacyjne tych związków. Glikozydy diosgenyłu są interesującym obiektem badań konformacyjnych ponieważ wykazują działanie przeciwgrzybowe i przeciwbakteryjne oraz cytostatyczne wobec komórek nowotworowych. Ze względu na rozmiar tych cząsteczek obliczenia pełnych struktur dr Andrzej Nowacki przeprowadził wykorzystując metodę półempiryczną PM3, do obliczeń DFT z funkcjonałem B3LYP zbudował uproszczone modele pozostawiając w nich jedynie dwa pierścienie jednostki diosgenyłu połączone bezpośrednio z jednostką cukrową. Przyjęty uproszczony model zachowuje sztywność konformacyjną aglikonu oraz możliwość wchodzenia w oddziaływania między aglikonem a częścią cukrową tej samej cząsteczki.

W ostatnich trzech publikacjach z cyklu habilitacyjnego (prace H12-H14) dr Andrzej Nowacki opisał geometrię i preferencje konformacyjne 1,2-nienasyconych cukrów (glikali) oraz zdefiniował czynniki strukturalne wpływające na stan równowagi konformacyjnej tych związków. Glikale stanowią grupę związków, które mogą być wykorzystywane w syntezie wielu różnorodnych pochodnych cukrów i dla przewidywania stereochemicznego wyniku syntez udziałem glikali niezbędne jest zrozumienie czynników wpływających na konformacje tych związków. Dla równowagi konformacyjnej acetylowanych glikali kluczowe są oddziaływania quasi 1,3-diaksjalne i tzw. winylowy efekt anomeryczny. Praca H12 omawia równowagę konformacyjną 1,5-Anhydro-2-deoksy-pent-1- oraz 1,5-anhydro-2,6-dideoksyheks-1-enitoli. Uzyskane wyniki badań teoretycznych są zbieżne z badaniami NMR. W publikacji H13 dr Andrzej Nowacki opisał preferencje konformacyjne 1,2-Dideoksyheks-1-enopiranouronianów metylu dla których efekty steryczne znacznie różnią się od tych wynikających z obecności grupy metylowej dla związków omawianych w pracy H12. W publikacji H14 dr Andrzej Nowacki opisał badania konformacyjne 1,5-Anhydro-2-

deoksyheks-1-enitoli, w których przy atomie węgla C5 znajduje się grupa acetoksymetylowa, pod względem efektów sterycznych przez nią wywoływanych podobna do grupy metylowej. Na stan równowagi konformacyjnej tych związków wpływają dwa konkurujące efekty: winylowy efekt anomeryczny oraz oddziaływania quazi 1,3-diaksjalne. Na przykładzie glikali dr Andrzej Nowacki wykazał przewagę funkcjonału M06-2X nad popularnym funkcjonałem B3LYP w opisywaniu oddziaływań 1,3-diaksjalnych.

Dorobek naukowy dr Andrzeja Nowackiego na który składa się 38 publikacji uważam za znaczący. Warto dodać, że szereg innych prac Autora, nie wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego, zawiera również bardzo ciekawe i wartościowe wyniki dotyczące badań teoretycznych jak i eksperymentalnych pochodnych cukrów. Dr Andrzej Nowacki uczestniczył w badaniach eksperymentalnych mających na celu otrzymanie szeregu czwartorzędowych soli amoniowych i pirydyniowych zawierających jednostkę cukrową. W czasie realizacji projektu badawczego współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007-2013 uczestniczył w badaniach nad tworzeniem potencjalnie aktywnych biologicznie glikozydów diosgenyłu, w których jednostkę cukrową stanowiły pochodne 2-aminocukru. Dr Andrzej Nowacki uczestniczył również w badaniach dotyczących syntezy tetramerów aminokwasów cukrowych tworzących mimetyk wykazujący działanie inhibicyjne w stosunku do proteasomu. Przeprowadził także studia konformacyjne dla pochodnych hydroksyiminowych cukrów posiadających pierścień piranozowy oraz pochodnych furanozowych usztywnionych pierścieniem laktonowym kwasu D-glukuronowego. Dr Andrzej Nowacki badał również strukturę przestrzenną monomerów kwasu treonukleinowego, nienaturalnego kwasu nukleinowego opartego na czterowęglowej jednostce L-treozy.

. W zakresie działalności dydaktycznej dr Andrzej Nowacki przygotował i prowadził na Wydziale Chemii UG autorski wykład "Stereochemia związków organicznych" oraz wykład seminaryjny "Wybrane zagadnienia z chemii cukrów". Prowadził szereg ćwiczeń audytoryjnych (stereochemia związków organicznych, chemia organiczna, izomeria związków organicznych, mechanizmy reakcji w chemii organicznej, wybrane aspekty analizy biomolekuł, chemia bioorganiczna z elementami chemii fizycznej) oraz laboratoryjnych (chemia organiczna, synteza związków biologicznie czynnych, pracownia dyplomowa, pracownia specjalizacyjna, pracownia magisterska, chemia ogólna). Był opiekunem 16 prac magisterskich i 14 prac licencjackich, sprawował opiekę merytoryczną nad doktorantką Justyną Wielińską jako jej promotor pomocniczy.

W ramach popularyzacji nauki wygłosił wykłady popularno-naukowe na Dniu otwartym Wydziału Chemii UG w roku 2017 oraz w ramach warsztatów szkolnych w roku 2018. Dr Andrzej Nowacki był członkiem komisji oceniającej w ramach komitetu naukowego VI Ogólnopolskiej

Konferencji Młodych Naukowców - Człowiek Nauka Środowisko w Gdańsku w roku 2017. W roku 2018 współorganizował konferencję Chemia - Biznes - Środowisko jako członek komitetu naukowego. Dr Andrzej Nowacki był też recenzentem renomowanych czasopism: New Journal of Chemistry, Journal of Molecular Modeling, Materials Research Innovations, Carbohydrate Research, Biopolymers, Journal of Molecular Graphics and Modeling.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego oraz dorobku naukowego dr Andrzeja Nowackiego stwierdzam, że recenzowany materiał stanowi istotny wkład w rozwój badań strukturalnych, w szczególności związanych z badaniem reaktywności i konformacji pochodnych cukrów. Dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny oraz poziom osiągnięcia naukowego wnoszący istotne elementy nowości naukowej zaprezentowany przez Habilitanta wskazują, że dr Andrzej Nowacki osiągnął etap dojrzałości naukowej. Dr Andrzej Nowacki wykazał się gruntowną znajomością współczesnych technik obliczeniowych stosowanych w badaniach teoretycznych ścieżek reakcji chemicznych i analizie konformacyjnej.

Po wnikliwej ocenie dostarczonych mi materiałów w postępowaniu habilitacyjnym dr Andrzeja Nowackiego, a przede wszystkim osiągnięcia naukowego stwierdzam, że spełniają one w wystarczającym stopniu warunki ustawowe i zwyczajowe oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym wnioskuję o nadanie dr Andrzejowi Nowackiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk chemicznych, dyscyplinie chemia.

Perzan Grzegorz