



**WYDZIAŁ
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

**UNIwersYTET ŁÓDZKI
WYDZIAŁ CHEMII
KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ I STOSOWANEJ**

ul. Tamka 12

91-403 Łódź

tel. (+48) 42 635 57 73

zenona.frydrych@chemia.uni.lodz.pl

Dr hab. Anna Zawisza, prof. UŁ
e-mail: anna.zawisza@chemia.uni.lodz.pl
tel: (42) 635 58 02

Łódź, dn. 25.03.2019 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgra Bartosza Chaciaka

pt. „Makrocycliczne receptory zawierające sacharozę i mannitol:

Synteza i właściwości kompleksujące”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgra Bartosza Chaciaka wykonana została w Zespole IV Instytutu Chemii Organicznej PAN pod kierunkiem Pana Profesora Sławomira Jarosza. Naukowa ranga i znaczenie osiągnięć w dziedzinie chemii węglowodanów grupy Profesora Jarosza, upoważniają mnie do stwierdzenia, że mgr Chaciak wykonywał swoją pracę doktorską w bardzo dobrym laboratorium, dysponującym ugruntowaną wiedzą i możliwościami technicznymi do przeprowadzenia związanych z tematem pracy badań.

Rozprawa liczy 114 ponumerowanych stron i ma przyjemną szatę graficzną, co niewątpliwie ułatwia jej czytanie. Również pod względem edytorskim praca prezentuje się dobrze, a zauważone drobne błędy językowe nie zasługują na wzmiankę.

Praca ma układ typowy dla prac z zakresu chemii organicznej – składa się z trzech głównych części o zbliżonej długości, to jest przeglądu literaturowego związanego z tematyką badań, prezentacji otrzymanych wyników badań wraz z dyskusją i części eksperymentalnej. W pracy znajduje się 111 odnośników do literatury.

We wstępie do pracy Doktorant przedstawia podstawowe założenia i cel pracy. Bazując na badaniach prowadzonych w Zespole IV IChO, a dotyczących wykorzystania sacharozy jako platformy w syntezie receptorów zdolnych do różnicowania chiralnych gości, Autor proponuje syntezę pochodnych, w których obie pozycje terminalne sacharozy byłyby połączone długim polihydroksylowym łańcuchem węglowym, a następnie zbadanie zdolności kompleksujących takich receptorów względem enancjomerów soli 1-fenyloetyloaminy.

Dotychczas prowadzone w Zespole badania koncentrowały się wokół struktur o charakterze eterów koronowych i aza-koronowych i doprowadziły do otrzymania pochodnych o zróżnicowanych właściwościach kompleksujących wobec kationów Na^+ , Li^+ , K^+ czy wykazujących zdolność selektywnego rozpoznawania chiralnych soli amoniowych. Biorąc pod uwagę dużą dostępność sacharozy, jej niską cenę, chiralną strukturę, zdolność do kompleksowania zarówno kationów jak i anionów, uznaję wybrany temat recenzowanej pracy doktorskiej za ważny, zarówno ze względów poznawczych jak i aplikacyjnych.

Temu też zagadnieniu poświęcona jest część literaturowa pracy, która stanowi doskonale wprowadzenie do badań własnych Doktoranta.

Właściwy układ całej „Części literaturowej” i inteligentny dobór treści jednoznacznie świadczy o dobrym rozeznanii Doktoranta w literaturze przedmiotu i stanowi duże ułatwienie dla czytelnika pracy.

Doktorant rozpoczyna przegląd literaturowy od dokładnego omówienia budowy cząsteczki sacharozy i wynikających z tej budowy właściwości fizykochemicznych. W dalszej części mgr Chaciak przedstawia metody funkcjonalizowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych poprzez przeprowadzenie ich w pochodne eterowe, acetalowe czy estrowe. Wspomina również o selektywnym halogenowaniu sacharozy. W dalszej części omawia metody syntezy pochodnych sacharozy z trzema wolnymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi, skupiając się na penta-*O*-metylo- i penta-*O*-benzylo-pochodnych oraz możliwościach ich dalszej funkcjonalizacji. Całość zamyka obszerny przegląd dotychczasowych osiągnięć głównie zespołu prof. Jarosza na polu wykorzystania sacharozy w syntezie związków makrocyklicznych. W przeglądzie opisane zostały analogi eterów koronowych oraz związki makrocykliczne z funkcjami azotowymi (posiadające jeden, dwa, trzy lub cztery atomy azotu). Omówiona została także synteza bis-laktamowych pochodnych, jak również związków makrocyklicznych z dwoma fragmentami sacharozy, w tym związków z ugrupowaniami mocznikowymi.

Lektura tego rozdziału daje mi podstawę do stwierdzenia, że przeprowadzone studia literaturowe były solidnym fundamentem do projektowania i realizacji badań własnych, opisanych w następnym rozdziale. Poniżej uwagi dotyczące tej części pracy:

- chlorek trytylu, to chlorek trifenylometylu bądź chlorotrifenylometan, a nie jak podano na str. 19 chlorek trifenylchlorometanu;
- DMP służący do otrzymywania acetali, to 2,2-dimetoksypropan, a nie jak podano dwukrotnie na str. 21 2-metoksypropan;
- błędnie podano wzór związku **2.67** (Schemat 2.16, str. 34);

- Schemat 2.22 powinien być raczej opatrzony opisem: Otrzymywanie niesymetrycznego związku diazakoronowego **2.98**, niż Otrzymywanie asymetrycznego związku diazakoronowego **2.98**, jako że został on otrzymany z pochodnej sacharozy **2.97** zawierającej dwie różne grupy alkilowe w położeniach 6 i 6' i to było podstawą opisu;
- W Tabeli 2.3 zamieniono wartości stałych kompleksowania dla związków **2.98** i **2.100**; z tego powodu opis dotyczący stałych trwałości kompleksowania receptorów o różnej ilości grup aminowych w pierścieniu (str. 41) nie odpowiada danym zawartym w Tabeli;
- diamina **2.150** w reakcji z trifosgenem, a nie jak podano z tiofosgenem daje izocyjanian **2.151** (Schemat 2.32),
- związki oznaczone numerami **2.259**, **2.260**, **2.261** (str.51) jak również **2.280**, **2.292**, **2.293** (Schemat 2.39, str. 57) powinny nosić numery odpowiednio: **2.159**, **2.160**, **2.161**, **2.180**, **2.192** i **2.193**;
- niezbyt fortunne wydają się wyrażenia: związki homologowane jedną grupą CH₂-, usunięcie octanów ze związku czy receptory na aniony.

Kolejny rozdział zajmujący strony od 59 do 90 zatytułowany „Badania własne” Autor rozpoczyna przedstawieniem dwóch różnych strategii syntezy związków makrocyklicznych opartych na strukturze sacharozy, zawierających długi łańcuch polihydroksylowy w pierścieniu, po czym następuje szczegółowy opis i dyskusja przeprowadzonych syntez i analiz otrzymanych związków. Mgr Chaciak badania rozpoczął od strategii polegającej na przyłączeniu krótszych nienasyconych fragmentów w obie terminalne pozycje sacharozy (C-6 i C-6') i następniej wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji w warunkach reakcji metatezy. W tym celu, opierając się na doniesieniach literaturowych otrzymał 6,6'-diazido- oraz 6,6'-diamino-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozę (**3.26** i **3.27** odpowiednio), które w warunkach reakcji aza-Wittiga bądź redukcyjnego aminowania z 2,3,4-tri-*O*-benzyloheks-5-enalem (**3.34**), bez powodzenia próbował przekształcić w prekursor związku makrocyklicznego **3.36**. Autor, taki przebieg reakcji tłumaczy obecnością grupy benzylovej, która jako przestrzenie rozbudowana, mogła wpływać na reaktywność aldehydu **3.34**. Z tego powodu aldehyd **3.34** przekształcił w propargilową pochodną **3.38**, która w reakcji z diazydową pochodną sacharozy **3.26** pozwoliła otrzymać prekursor związku makrocyklicznego **3.43**. Niestety, mimo wielu podjętych prób, niepowodzeniem zakończyła się reakcja zamknięcia pierścienia w warunkach reakcji metatezy olefin. Kolejna część pracy dotyczyła syntezy tytułowych związków makrocyklicznych według wariantu drugiego, polegającego na jednoczesnym

połączeniu obu terminalnych pozycji sacharozy długim, odpowiednio aktywowanym, sfunkcjonalizowanym linkerem polihydroksylowym. Do badań Doktorant ponownie wybrał diazydową pochodną sacharozy **3.26** oraz dipropargilową pochodną 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylomannitolu **3.51**. Jednak i taki dobór reagentów nie prowadził do związku makrocyklicznego w warunkach reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Także zmiana podejścia i poddanie reakcji 6,6'-di-*O*-propargilowej pochodnej sacharozy **3.56** z 1,6-diazydo-2,3,4,6-tetra-*O*-benzylową pochodną mannitolu **3.58**, zakończyło się niepowodzeniem, co Autor ponownie tłumaczy obecnością sterycznie rozbudowanej grupy benzylowej, uniemożliwiającej tworzenie pierścienia triazolowego. Dla udowodnienia tej tezy mgr Chaciak postanowił wydłużyć fragment mannitolowy o dwa atomy w pozycjach C-1 i C-6, aby oddalić grupy benzylowe od centrum reakcyjnego, ale także zminimalizować naprężenia powstającego układu makrocyklicznego. Jednak i ta próba nie dała oczekiwanego rezultatu, co skłoniło Autora do zmiany grup zabezpieczających we fragmencie mannitolowym, z benzylowych na metylowe. Takie rozwiązanie doprowadziło do długo wyczekiwanego związku makrocyklicznego **3.64** z 11% wydajnością, a po szeregu optymalizacji reakcji z 34% wydajnością, co Autor po wielu wcześniejszych niepowodzeniach triumfalnie ogłosił, podpisując Schemat 3.23 „Pierwsza udana synteza związku makrocyklicznego poprzez reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji”. Powodzeniem zakończyły się także reakcje 6,6'-di-*O*-propargilowej pochodnej sacharozy **3.56** z wydłużonym linkerem mannitolowym **3.66** oraz diazydowej pochodnej sacharozy **3.26** z 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-3,4-bis-*O*-propargilo-D-mannitolem (**3.69**). Doktorant tę część badań kończy udanymi syntezami dwóch kolejnych związków makrocyklicznych metodą *N*-alkilowania. Reakcje 6,6'-diaminowej pochodnej sacharozy **3.27** z 1,6-di-*O*-(2-bromoacetylo)- oraz 1,6-di-*N*-(2-bromoacetylo)-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitolem (**3.65** i **3.75**, odpowiednio) dały związek makrocykliczny **3.71** z ugrupowaniami estrowymi oraz **3.76** z ugrupowaniami amidowymi. Na uwagę zasługuje przekonujące wytłumaczenie znacznie wyższej wydajności reakcji prowadzącej do pochodnej amidowej w stosunku do pochodnej estrowej, poparte zresztą metodami obliczeniowymi. Ostatecznie mgr Chaciak otrzymał trzy nowe związki makrocykliczne na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji (**3.64**, **3.67**, **3.70**) oraz dwa metodą *N*-alkilowania (**3.71** i **3.76**). W tym miejscu nasuwa się pytanie, czy zastosowanie pochodnych metylowych i poddanie ich cyklizacji w warunkach metatezy olefin (wariant I) zakończyłoby się sukcesem?

Wszystkie związki makrocykliczne zostały poddane badaniom na zdolność kompleksowania soli dwóch enancjomerów 1-fenyletyloaminy. Autor wykazał, że jedynie

związek **3.76** wykazywał umiarkowaną preferencję względem enancjomeru *R*- α -PEA ($K_{a,R}/K_{a,S} = 1.50 \pm 0.24$).

Poniżej nieliczne uwagi do tej części pracy, zgłoszone właściwie dla potwierdzenia dokładnego przeczytania tekstu:

- prekursor związku makrocyklicznego opisany na str. 67 nosi nr **3.43**, a nie **3.40**, z kolei diazydek sacharozy **3.26**, a nie **3.24** jak podano na str. 71;
- nie istnieje związek o nazwie *tert*-butanol (str. 74-75)

Następny rozdział „Część eksperymentalna” zajmujący strony od 91 do 110 dokładnie dokumentuje przeprowadzone badania. Wszystkie eksperymenty zostały należycie opisane, a budowę wszystkich otrzymanych związków Autor potwierdził metodami spektroskopowymi; dla wszystkich nowych pochodnych zamieszczając także wyniki analizy elementarnej bądź HRMS. Analizy struktury otrzymanych związków nie budzą moich wątpliwości. Zauważyłam jedynie niewielkie błędy w nazewnictwie związków **3.26**, **3.27**, **3.32**, **3.33**, **3.34** i **3.37**.

Na zakończenie chciałabym podkreślić bardzo dobre przygotowanie Doktoranta z zakresu technik magnetycznego rezonansu jądrowego, co pozwoliło w przekonujący sposób udowodnić struktury uzyskanych związków.

Przedstawione uwagi nie wpływają na końcową ocenę rozprawy. Cel pracy – synteza makrocyklicznych receptorów i zbadanie ich właściwości kompleksujących został zrealizowany pomyślnie. Autor wykazał się niewątpliwie dobrym przygotowaniem merytorycznym, dużą starannością w planowaniu i przeprowadzeniu eksperymentów.

W podsumowaniu chciałabym stwierdzić, że wyniki przedstawione w rozprawie doktorskiej są bardzo wartościowe, posiadają elementy nowości naukowej i zostały już częściowo opublikowane.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2016 r. poz. 882 i 1311). Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie o przyjęcie rozprawy doktorskiej mgra Bartosza Chaciaka i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

