



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

dr hab. Zbigniew Pakulski, prof. nadzw.
Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa

Warszawa, 4. lutego 2016

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Piotra Duszewskiego ***Nowa, ogólna metoda syntezy lariatowych związków makrocyclicznych – potencjalnych receptorów anionów***

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr. Piotra Duszewskiego została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie pod kierunkiem prof. dr. hab. Janusza Jurczaka. Praca ta stanowi twórcze rozszerzenie wcześniejszych badań i wpisuje się logicznie w tematykę realizowaną w laboratorium Promotora.

Badanie molekularnego rozpoznania stanowi duże wyzwanie we współczesnej, szeroko rozumianej nauce – dotyczy bowiem nie tylko prostych obiektów spotykanych w laboratorium chemicznym, ale może również rozszerzyć naszą wiedzę np. o oddziaływaniach leków, sposobach dokowania we wnękach enzymów, czy też preorganizacji katalizatorów. Rozwój chemii supramolekularnej rozpoczął się od poszukiwania efektywnych receptorów kationów metali i kationów amoniowych. Ze względu na zdefiniowany, kulisty kształt kationów, projektowane receptory nie wymagają skomplikowanego modelowania kształtu wnęki receptora. Znacznie poważniejszym wyzwaniem jest natomiast zaprojektowanie substancji zdolnych do kompleksowania anionów różniących się zasadniczo kształtem i wielkością, co stawia większe wymagania strukturalne. Dlatego też, poważne badania nad kompleksowaniem anionów rozpoczęły się w praktyce dopiero kilkanaście lat temu. Zespół prof. Janusza Jurczaka należy niewątpliwie do najsilniejszych graczy w tej dziedzinie chemii supramolekularnej.

Celem badań doświadczalnych Autora recenzowanej rozprawy było zaprojektowanie i przeprowadzenie syntezy związków lariatowych z odgałęzieniem poprzez atom tlenu lub atom azotu oraz zbadanie zdolności otrzymanych receptorów do rozpoznawania chiralnego.

Praca ma klasyczny układ treści. Liczy ona 104 strony. Dwustronicowy wstęp zawiera zwięzły opis prezentujący założenia pracy, stosowane metody oraz dobrze zdefiniowany cel pracy. Rozdział drugi liczący 39 stron to przegląd najważniejszych pozycji literaturowych dotyczących tematyki rozprawy. Kolejne rozdziały to omówienie wyników własnych (32 strony), podsumowanie i wnioski (2 strony), część eksperymentalna (24 strony). Praca kończy się spisem literatury cytowanej (109 pozycji). Zamieszczony na stronie 100 schemat podsumowuje przeprowadzone syntezy i podaje odpowiednie numery podrozdziałów, co ułatwia odnalezienie poszczególnych reakcji w tekście.

Biorąc pod uwagę ogrom dostępnego materiału związanego z tematyką pracy doktorskiej, przygotowany przez mgr. Piotra Duszewskiego przegląd literatury należy uznać za bardzo zwięzły. Autorowi udało się w sposób czytelny przedstawić najważniejsze metody i techniki służące wydajnej syntezie związków makrocyclicznych oraz omówić rodzaje oddziaływań występujących w procesach kompleksowania. Ważnym fragmentem tej części rozprawy jest szczegółowe wyjaśnienie zasad projektowania i modyfikacji receptorów lariatowych oraz ich właściwości i zastosowań. Chyba jedynym mankamentem części teoretycznej jest pominięcie, prawie we wszystkich przypadkach, wydajności prezentowanych reakcji. Przegląd literatury należy uznać za w pełni wystarczający do zrozumienia stojących przed Doktorantem wyzwań badawczych.

Kolejny rozdział p.t. "Badania własne" rozpoczyna wprowadzenie, w którym Autor uzasadnia wybór tzw. metody pośredniej do syntezy badanych pochodnych. Pierwsza część badań własnych poświęcona jest syntezie związków lariatowych z ramieniem przyłączonym poprzez atom tlenu. Doktorant rozpoczyna syntezę od selektywnego benzylowania pirogalolu. Jak można się było spodziewać, produkt otrzymano z niską wydajnością (45%). Biorąc pod uwagę, że jest to pierwszy etap reakcji, nie stanowi to przeszkody w dalszych etapach pracy. Pozostałe grupy hydroksylowe w pozycjach 1 i 3 zostały następnie przeprowadzone w odpowiednie etery w reakcji z bromooctanem metylu. Porównanie wydajności reakcji eteryfikacji podanej na schemacie 3.5 (90%) z wydajnością deklarowaną w części eksperymentalnej (57%) pokazuje pewne rozbieżności w cytowanych danych. Następnie mgr Duszewski przeprowadził syntezę diamin **70** i **84**. Tutaj z kolei, ani w tekście, ani na schematach (3.6 i 3.7) nie znajdziemy informacji o wydajnościach reakcji. Odnalezienie tych danych w części eksperymentalnej też nie jest możliwe. W reakcjach makrocyclizacji Doktorant używa bowiem odpowiednich dichlorowodorków, natomiast w części eksperymentalnej opisuje syntezę wolnych amin.

Dalsza część opisu tego fragmentu badań cierpi na podobne do opisanych powyżej nieścisłości. Dla porządku zauważone błędy podaję poniżej:

- schemat 3.9 – wydajność reakcji wg. opisu jest "rzędu 90%"; wydajność podana w części eksperymentalnej to 73%;
- opis schematu 3.10 – brak odsyłacza literaturowego;
- schematy 3.11 i 3.12 – istotne różnice w wydajnościach reakcji podanych na schematach i w części eksperymentalnej;
- opis warunków przekształcenia **108** → **109** na schemacie 3.13 różni się od preparatyki w części eksperymentalnej.

Muszę również skomentować uwagę Doktoranta zamieszczoną na stronie 54 – "...wyniki potwierdziłem we współpracy z jednym z ... kolegów. W tym celu wykorzystaliśmy...". Współpraca w licznych czy też interdyscyplinarnych zespołach jest niezbędna i oczywista. Jednak w pracy doktorskiej, będącej podstawą oceny umiejętności indywidualnych Doktoranta, konieczne jest dokładne zdefiniowanie zakresu wykonanych badań. Nie wątpię, że Doktorant "maczał palce" w opisanej syntezie. Cytowane sformułowanie jest jednak bardzo nieprecyzyjne i należy je uznać za wyjątkowo niezręczne.

Następnie Doktorant omówił drugi ważny temat swojej pracy - syntezę związków lariatowych z ramieniem przyłączonym poprzez atom azotu. Autor poprzedził opis badań własnych krótkim opisem problemów, które przy syntezie analogicznych związków napotkali jego poprzednicy stosując metodę bezpośrednią. Niestety, w tekście zabrakło niektórych odsyłaczy literaturowych (str. 59 – ostatni paragraf; str. 62 – paragrafy 1 i 2). Jako zabezpieczenie grupy aminowej w substracie estrowym, Autor wybrał łatwą do usunięcia grupę *tert*-butoksykarbonylową (Boc). Komponent diestrowy **127** Doktorant otrzymał

w trójetapowej syntezie z handlowo dostępnej 2-nitrorezorcyny z, jak to określił, "bardzo dobrą wydajnością". Zainteresowani szczegółami muszą jednak sami odszukać dane w części eksperymentalnej, ponieważ nie znajdziemy ich ani w opisie syntezy, ani na schemacie (3.18). Reakcje makrocyklizacji diestru **127** z diaminami **70** i **84** "przebiegły z zadowalającymi wydajnościami" (sprawdziłem w części eksperymentalnej, że oznacza to 26% w obu przypadkach) i doprowadziły do związków lariatowych **125** i **126**.

Wykorzystując opracowaną metodę, Doktorant przeprowadził syntezę trzech prekursorów diaminowych różniących się długością ramion alifatycznych (**81**, **132** i **133**, Schemat 3.21). Jeden z nich (**133**) poddał następnie reakcji makrocyklizacji z diestrem **127** otrzymując, po odbezpieczeniu, kluczowy substrat **145** (Schemat 3.22). W jego reakcji z odpowiednimi chlorkami kwasowymi otrzymał cztery związki lariatowe różniące się podstawnikami na atomie azotu w ramieniu bocznym (**147-149** i **151**, Schemat 3.23). Szkoda, że znowu nie dowiedzieliśmy się nic o wydajnościach reakcji, bo jak wynika z lektury części eksperymentalnej, były bardzo wysokie.

W obu przypadkach – syntezy związków lariatowych z rozgałęzieniem poprzez atom tlenu i atom azotu – na potwierdzenie efektywności zaprezentowanej metody pośredniej, mgr Piotr Duszewski przeprowadził reakcję z chlorkiem kwasu uronowego **109**. Estryfikacja fenolu **93** dała odpowiedni związek lariatowy **110** z wydajnością 40% (odszukana w części eksperymentalnej). Natomiast reakcja z aminą **145** doprowadziła do amidu **152**. W tym przypadku trudno ocenić efektywność metody, ponieważ wydajności reakcji nie udało mi się nigdzie znaleźć. Nie ulega natomiast wątpliwości, że otrzymane pochodne cukrowe byłyby bardzo trudne (lub wręcz niemożliwe) do otrzymania metodą bezpośrednią. Pomijając drobne niedociągnięcia w opisie badań, należy stwierdzić, że zaproponowana metoda pośrednia pozwala na otrzymanie szeregu złożonych pochodnych, a jej ograniczeniem wydaje się być tylko dostępność odpowiednich chlorków kwasowych.

Omawiając założenia i cel pracy (str. 1-2) Autor stwierdził: "Po przeprowadzeniu niezbędnych badań strukturalnych, zamierzałem sprawdzić zdolność otrzymanych przeze mnie lariatowych receptorów do skutecznego rozpoznania chiralnych anionów". Niestety, nie znalazłem w recenzowanej pracy ani jednej wzmianki o przeprowadzonych próbach kompleksowania.

W podsumowaniu pracy (rozdział 4), Autor omówił otrzymane w trakcie badań wyniki oraz porównał metody bezpośrednią i pośrednią syntezy niedomkniętych kryptandów wskazując ich wady i zalety.

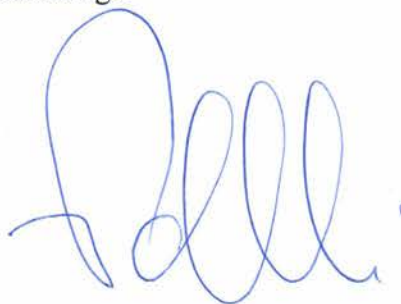
Rozprawę doktorską zamyka obszerna część eksperymentalna zawierająca szczegółowy opis przeprowadzonych syntez i analizy strukturalnej. Przy każdym opisie Autor zamieścił wzór strukturalny związku, co znakomicie ułatwia odszukanie konkretnego preparatu i analizę danych. Niestety, bardzo liczne błędy i pomyłki psują odbiór treści. Najważniejsze z nich wymieniam poniżej:

- nie przeprowadzono pomiarów skręcalności właściwej związków lariatowych z resztą cukrową (**110** i **152**);
- zbyt mała (**97**, **99**, **129**, **134**, **139**) lub zbyt duża liczba protonów (**105**, **125**, **138**, **152**) w opisach widm ^1H NMR;
- błędne wzory sumaryczne lub ich brak (**99**, **101**, **110**, **129**, **145**, **148**);
- w analizie elementarnej związków **97** i **131** różnica pomiędzy teoretyczną i zmierzoną zawartością węgla przekracza dopuszczalne 0.4%;
- brak analizy elementarnej lub pomiaru HR-MS (**81**, **134**, **148**);
- brak procedury preparatywnej dla związku **152**.

Pod względem edytorskim i językowym praca przygotowana jest bardzo dobrze. Schematy (pomijając wspomniany brak wydajności) klarownie i czytelnie ilustrują przedstawiane wyniki. W części literaturowej praktycznie nie występują błędy literowe czy gramatyczne. Badania własne również opisane są dobrym, klarownym językiem. Pojedyncze błędy literowe są zupełnie nieistotne i nie wpływają na wartość pracy. Mam natomiast dużo zastrzeżeń do części eksperymentalnej. Napisana jest niedbale, z brakiem troski o szczegóły, tak jakby Autor, w miarę postępów w pisaniu pracy, tracił zapał i chęć.

Pod względem merytorycznym nie mam do przedstawionej pracy żadnych zastrzeżeń. Zakończyła się ona pełnym sukcesem, Doktorant otrzymał szereg pochodnych lariatowych korzystając z metody pośredniej i wykazując jej użyteczność w syntezie tej klasy związków. O jakości pracy świadczy również fakt opublikowania części wyników w dwóch publikacjach w *Organic Letters*.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe i wymogi obowiązującej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. z 2003 r. nr 65, poz 595). Z pełnym przekonaniem składam więc do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN wniosek o dopuszczenie mgr. Piotra Duszewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large initial 'D' followed by several loops and a final flourish.