

**Prof. dr hab. Jacek Skarżewski**  
Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny  
Politechnika Wrocławska, Wyb. Wyspiańskiego 27  
50-370 Wrocław  
Tel: (+4871) 320 2464, fax: (+4871) 328 4064  
E-mail: [jacek.skarzewski@pwr.wroc.pl](mailto:jacek.skarzewski@pwr.wroc.pl)

Wrocław, 29 października 2014

### **Opinia**

#### **o pracy doktorskiej pana mgr Jarosława Grandy pt. „Funkcjonalizowane monosacharydami receptory w rozpoznaniu chiralnym anionów”**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opisuje badania przeprowadzone w latach 2010-2014 przez Autora pod kierunkiem pana prof. Janusza Jurczaka w Zespole VIII w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Praca ta stanowi twórczą kontynuację i rozszerzenie studiów wcześniejszych i wpisuje się logicznie do tematyki naukowej uprawianej w Laboratoriach Promotora.

Celem badań doświadczalnych Doktoranta, a zarazem wyraźnie sprecyzowaną (na str. 1-3) tezę pracy doktorskiej było zaprojektowanie i przeprowadzenie syntezy hybrydowych receptorów chiralnych anionów. Rdzeniem takich związków miał być 2,2'-diindolometan funkcjonalizowany w położeniach 7 i 7' fragmentami monosacharydowymi. Otrzymywane związki miały być badane ze względu na możliwość tworzenia asocjatów z anionami  $\alpha$ -hydroksykwasów i  $\alpha$ -aminokwasów. Podstawową techniką stosowaną w badaniach chiralnego rozpoznania było miareczkowanie chiralnego gospodarza (receptora) pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR w mieszaninach DMSO – H<sub>2</sub>O.

Jak już wspomniałem, badania te są związane z tematyką prac prowadzonych wcześniej w Laboratorium Promotora. Molekularne rozpoznanie, zwłaszcza różnicujące związki o przeciwnej konfiguracji, stanowi problem ogniskujący wiele różnych aspektów chemii i biologii. Dotyczy ono zarówno dokowania naturalnych i syntetycznych związków we wnękach katalitycznych enzymów (poszukiwanie inhibitorów, często potencjalnych leków), jak i wstępnej asocjacji substratów w organokatalizie. Zawężając tematykę do chiralnego rozpoznania anionów Web of Science rejestruje w sumie 630 prac, a tylko w roku 2013 było ich 46, a w 2014 dotąd już 32. Jest to zatem problematyka „gorąca” i wszystkie prace w tym zakresie budzą znaczne zainteresowanie. Kluczowe dla skutecznego projektowania syntetycznych gospodarzy (receptorów) jest rozumienie zasad, na jakich

obojętna cząsteczka wiąże ze sobą jony lub inne cząsteczki, w tym wypadku różniące się tylko konfiguracją. Zazwyczaj, odpowiedzią jest dobór właściwej architektury wiązań wodorowych tworzonych z udziałem atomów szkieletu matrycy, jak i związanych z nią chiralnych grup.

Niedawne prace Zespołu prof. Jurczaka wykazały, że 2,2'-diindolometan stanowi dogodną dla tych celów matrycę receptora. Ustalono wówczas, że diamid 7,7'-diamino-2,2'-diindolometanu tworzy krystaliczny kompleks z anionem kwasu benzoowego. Stanowiło to inspirację do dalszych prac. Mgr Granda otrzymał diamid kwasu tetra-*O*-acetylo-D-glukuronowego i wykazał, że również ten receptor wiąże aniony. Okazało się, że stałe asocjacji enancjomerów *R* zablokowanych  $\alpha$ -aminokwasów są ponad dwukrotnie większe niż stałe dla enancjomerów *S*. Podczas badania metodą  $^1\text{H}$  NMR oddziaływań nowego receptora z chiralnymi anionami zaobserwowano charakterystyczne zmiany przesunięć chemicznych dla protonów pierścienia glukopiranozowego i grup acetylowych. Uzyskany zbiór standaryzowanych wartości zmian przesunięć przy znanej konfiguracji gościa pozwolił na wprowadzenie tych wielkości do programu stosującego formalizm sztucznej sieci neuronowej. Tak „nauczony” program, po zaaplikowaniu zmian przesunięć chemicznych dla związków testowych, dawał generalnie poprawną odpowiedź na pytanie o konfigurację nowego gościa. Co więcej, okazało się że przesunięcia dwóch sygnałów protonów receptora są szczególnie diagnostyczne i pozwalają na określenie konfiguracji gościa, a zarazem wskazują sposób jego lokowania w chiralnej wnęce gospodarza. Sukcesy te skłoniły Doktoranta do przeprowadzenia syntezy nowego receptora, wykorzystującego matrycę pochodnej 1,3-fenyleno(bispirolowej). Otrzymany symetryczny receptor, jak to wykazało miareczkowanie pod kontrolą NMR roztworem fluorku tetrabutylamoniowego, tworzył z jonem  $\text{F}^-$  różne asocjaty, a ich powstawanie blokowało rotacje pierścieni pirolowych wokół wiązania z pierścieniem benzenowym. Wspomniane jako prawdopodobne deprotonowanie jonów diwodorofosforanowych jonem fluorkowym (str. 67) może budzić pewne wątpliwości, bo odpowiednie wartości  $\text{pK}_a$  wynoszą 7,02 ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) i 3,15 (HF).

Obliczenia metodą DFT (modelowanie molekularne) wykazały, że receptor przyjmuje geometrię odpowiednią do wiązania trzeciego anionu  $\text{F}^-$ . Także analiza kształtu linii w zmienno-temperaturowych pomiarach NMR pozwoliła na wyznaczenie bariery takiej rotacji. Natomiast eksperymenty 1D NOESY dla receptora z jonami chlorkowymi wykazały dla kompleksu 1:1 konformacje *syn-syn*, a dalszy wzrost stężenia  $\text{Cl}^-$  prowadził do zmiany konformacji na *syn-anti*. Kolejną, interesującą obserwacją była zmiana widma UV-Vis pod

wplywem anionów fluorkowego i diwodorofosforanowego, co może być wykorzystane do konstrukcji molekularnego przełącznika.

Sama rozprawa doktorska napisana jest w sposób klasyczny. Po rozdziale wstępnym, jasno prezentującym cel badań, przedstawiony jest zarys aktualnego stanu wiedzy dotyczącej syntezy i właściwości receptorów. Wyodrębnione zostało zastosowanie do konstrukcji enancjoselektywnych receptorów anionów różnych motywów strukturalnych, a także użycie w tej roli fragmentów cukrowych. Tu warto także wspomnieć własny udział w innej pracy Zespołu z użyciem jako enancjoselektywnych receptorów mocznikowych pochodnych tetra-*O*-acetyloglukopiranozylowych (P. Hamankiewicz J. M. Granda, J. Jurczak *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* 5608–5611.) Autor dokonał zatem przeglądu wybranej literatury przedmiotu, a blisko 80 ze 100 cytowanych w dysertacji publikacji pochodzi z ostatnich lat. Ja uzupełniłbym jeszcze cytowaną literaturę przeglądem: (Recognition of Chiral Carboxylic Anions by Artificial Receptors, P. S. Dieng, C. Sirlin *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 3334-3348.). W sumie, wybrany do przedstawienia materiał stanowi dobre wprowadzenie i tło dla własnych badań Autora, a zarazem dobrze oddaje aktualność poruszanej tematyki.

Kolejny, trzeci rozdział dysertacji przedstawia badania własne. W krótkim wstępie zarysowano ogólną strategię prac, a potem, na ok. 35 stronach opisano realizację przedstawionych zamierzeń, co pokrótce streściłem powyżej. Autor przeprowadził bardzo wiele doświadczeń i są one precyzyjnie i zrozumiale opisane. Obok syntezy  $C_2$  symetrycznych chiralnych receptorów otrzymał też odpowiednią pochodną odniesienia (związek **79**), uzyskał jej monokryształ, a po analizie rentgenostrukturalnej obserwował dla tej cząsteczki dwie struktury różniące się wzajemnym ułożeniem pierścienia indolowego i glukopiranozylowego. Wskazał, że układ *syn* z prawie prostopadłymi pierścieniami może być odpowiedzialny za rozpoznanie chiralne.

Na specjalne wyróżnienie zasługuje biegłość mgr. Grandy w posługiwaniu się różnymi technikami badawczymi. Obok syntezy wymienić należy liczne eksperymenty NMR w tym także badanie równowag i doświadczenia zmiennie-temperaturowe (analizę kształtu linii), widma UV-Vis i fluorescencyjne, modelowanie molekularne (DFT), zastosowanie dla celów prognostycznych obliczeń techniką sztucznej sieci neuronowej (program RDKit). To świadectwo znakomitego i szerokiego wykształcenia chemika!

Należy stwierdzić, że ambitne cele pracy doktorskiej zostały osiągnięte, a dość krótki rozdział 4 przedstawia podsumowanie najważniejszych wyników i wnioski. Te ostatnie są

logicznie uargumentowane i w mej opinii w pełni odpowiadają rezultatom doświadczeń. Ich sformułowanie przynosi chlubę Autorowi i dowodzi jego bardzo wysokich kompetencji.

Część eksperymentalna pracy napisana jest poprawnie, a podane informacje są wystarczające do powtórzenia przedstawionych doświadczeń. Otrzymane związki są scharakteryzowane odpowiednio, a przytoczone dla produktów widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, IR oraz HRMS są zgodne z przypisaną im strukturą. Jedynym uchybieniem może być brak cytowań dla związków, które są już w literaturze opisane. Cytowania takie znalazłem jednak w załączonych, opublikowanych już pracach.

Dysertacja ma czytelną szatę graficzną, napisana jest starannie, poprawnym językiem i jest właściwie wolna od pomyłek czy błędów edytorskich.

O aktualności i znaczeniu przeprowadzonych badań świadczą opublikowane już prace, prezentujące wyniki zawarte w rozprawie: *Organic Letters* (2013), *Chemistry, Eur. J.* (2014, 2 publikacje) i artykuły przeglądowe: *Curr. Org. Chem.* (2014), *Carbohydrate Chemistry* (2014). W opublikowanym dorobku Doktoranta jest jeszcze jedna praca: *Tetrahedron Lett.* (2013). Sześć publikacji ogłoszonych w czołowych czasopismach dokumentuje znaczenie prowadzonych badań, a także wiedzę i doświadczenie Doktoranta.

Na podkreślenie zasługuje szeroki zakres wykonanych prac, dobre opanowanie przez Autora warsztatu chemika-organika, gruntowna znajomość stereochemii, sprawne posługiwanie się nowoczesnymi metodami analizy strukturalnej, technikami obliczeniowymi chemii kwantowej i obliczeniami probabilistycznymi, a także umiejętność wyciągania właściwych wniosków z poczynionych obserwacji.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska z nadmiarem spełnia wymogi stawiane takim pracom przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. z 2003, Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie mgr. Jarosława Grandę do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Uważam, że rezultaty naukowe uzyskane podczas opisanych w niej badań są wybitne, a dorobek przekracza to, czego można oczekiwać po 4 latach pracy doktoranta. Z pełnym przekonaniem proszę o rozważenie możliwości wyróżnienia tej pracy.

