



**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  
katchois@uni.lodz.pl

**Dr hab. Stanisław Porwański, prof. UŁ**  
**e-mail: stanislaw.porwanski@chemia.uni.lodz.pl**  
**Tel. (42) 635 57 64**

**Łódź, dn. 01.03.2019**

## **RECENZJA**

pracy doktorskiej mgr Katarzyny Łęczyckiej -Wilk

*Synteza mocznikowych i tiomocznikowych pochodnych sacharozy oraz badanie ich zdolności do kompleksowania anionów*

Recenzowana praca doktorska mgr Katarzyny Łęczyckiej-Wilk wykonana została w Instytucie Chemii Organicznej PAN pod kierownictwem prof. dr hab. Sławomira Jarosza. Praca jest kontynuacją prac zespołu Promotora nad funkcjonalizowaniem sacharozy w kierunku pochodnych o potencjalnym zastosowaniu w przemyśle czy innych dziedzinach chemii, także supramolekularnej. Wybór tematu uważam za bardzo trafny gdyż zainteresowanie związkami pochodzenia naturalnego jakimi są cukry od wielu lat utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie. Do tego sacharoza jako super czysty substrat jest też jednocześnie tanim obiektem badawczym. Każdy więc sukces na tym polu jest cenny i może sprawić wiele radości. Powinienem w tym momencie wspomnieć, że praca z tym sacharydem do łatwych nie należy, o czym przekonało się wielu młodych adeptów. Na końcowy sukces tej dysertacji, miał bez wątpienia wpływ Ośrodek Badawczego o uznanej renomie w którym Doktorantka miała możliwość realizowania swoich celów naukowych.

Praca zawiera klasyczny układ dla tego typu opracowań. Liczy 144 strony w tym część teoretyczna mieści się na 37 stronach, omówienie badań własnych zajmuje 42 strony podobnie część doświadczalna 42. Spis literatury to 108 pozycji cytowanych prac. Można więc mówić o prawidłowym zbilansowaniu poszczególnych jej części.

Pracę rozpoczyna streszczenie w języku polskim oraz angielskim.

Wbrew opinii niektórych recenzentów uważam, że odrębna numeracja związków w części literaturowej oraz badań własnych, znacznie ułatwia czytanie tekstu. Część literaturową Autorka rozpoczyna podstawowymi informacjami na temat sacharozy. Wiadomości te są bardzo pomocne dla osoby czytającej pracę, która z tym cukrem jako reagentem może mieć do czynienia pierwszy raz. Następnie omawia pochodne eterowe i estrowe często stosowane jako grupy zabezpieczające. Pojawiają się też przykłady estrów

kwasu siarkowego (str.29) nazwane przez Doktorantkę jako siarczyny czy siarczany co jest często spotykane lecz nieprawidłowe. Powinno być siarczan(IV) lub siarczan(VI).

Zebrana literatura na temat jak pisze Autorka *prostego* funkcjonalizowania sacharozy w pełni zaspokaja wiedzę w tej dziedzinie, piszący jednak na podstawie własnego doświadczenia ma wątpliwości, czy tego typu przekształcenia są aż tak łatwe.

Następnym omawianym tematem są makrocykliczne pochodne zawierające pierścień sacharozy. Duża dawka zawartych informacji pochodzi z prac badawczych Zespołu prof. Jarosza, co nie dziwi gdyż ta grupa badawcza ma największe osiągnięcia na tym polu.

Na stronie 36 pojawia się stwierdzenie Doktorantki; *przedostatnim etapem było aktywowanie grup hydroksylowych poprzez mesylowanie*. Takie stwierdzenie uważam za lekko niefortunne, gdyż chodziło tu o pozyskanie lepszych grup odchodzących w pozycjach 6 i 6' w reakcji z diamina. Jeżeli Autorka miała na myśli taką formę aktywacji to nie będę się upierał przy swoim zdaniu.

Na dalszych stronach zebrane zostały informacje dotyczące innych makrocyklicznych pochodnych cukrów których dobór zależał o ilości fragmentów disacharydów (co najmniej dwie cząsteczki str. 33). Jak pisze Doktorantka we wstępie ilość doniesień w tej dziedzinie nie jest wysoka z czym zgadzam się w zupełności. Tematyka tej części przeglądowej dobrze komponuje się z następnym rozdziałem poświęconym badaniom własnym Doktorantki. Cykliczne połączenia zawierają m.in. trehalozę czy laktozę. Szkoda, że Autorka w tym przeglądzie nie zauważyła wyników zaprzyjaźnionej grupy badawczej, w której pozyskane makro pochodne cukrów spełniają kryteria przyjęte przez Autorkę. Przykład: *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2047-2050; *Carbohydr. Res.*, **2015**, 414, 51-59.

W przypadku tego typu opracowań dobór literatury zależy wyłącznie od autora, więc jest to tylko moja mała dygresja.

Najważniejszym miejscem w każdej pracy doktorskiej jest rozdział poświęcony omówieniu wyników własnych w tym przypadku rozpoczynający się zwięzłym wstępem. Według mnie zabrakło w nim krótkiego przypomnienia głównych celów pracy, co ułatwia studiowanie informacji bez ich poszukiwania na pierwszych stronach. Początkowym zadaniem Autorki była selektywna synteza diaminopochodnej sacharozy w pozycjach 6 i 6'. Do realizacji takiego przekształcenia zaproponowano metodę Appela w wyniku której z bardzo dobrą wydajnością wprowadzono dwa atomy chloru w strukturę disacharydu. W pełni zgadzam się z tym wyborem gdyż jest to selektywna reakcja która daje końcowy produkt z dobrym rezultatem. Niestety od kiedy stwierdzono toksyczność czterochloru węgla niektórzy recenzenci nie pochwalają tego substratu. Lepszy jest czterobromek węgla ale jego cena poraża. Nie dziwią mnie też kłopoty z tlenkiem fosforyny. Receptą na to jest wydłużenie etapów poprzez zacetylowanie pozostałych grup hydroksylowych i na tym etapie oddzielenie od niepożądanego gościa i następne deacetylowanie lub zastosowanie fosforyny osadzonej na polimerze (*Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8441-8443). Moja propozycja prawdopodobnie rozwiązałaby następne trudności doktorantki przy wymianie atomów chloru na azydki ponieważ w sacharozie zabezpieczonej acetylami nie stanowi to większego problemu. Na tym etapie deacetylowania i zabezpieczenia grup hydroksylowych benzylami w przypadku pochodnej diazydkowej byłoby łatwiejsze co zaważa także Autorka. Po redukcji azydków do pierwszorzędowych amin, kolejnym otrzymanym substratem przybliżającym realizację zamierzeń pracy doktorskiej była synteza związków **3.7** i **3.8** z terminalnymi podwójnymi wiązaniami. Miały one posłużyć do

zamknięcia makrocyklu za pomocą reakcji metatezy. Mimo zastosowania wielu katalizatorów w tym najnowszej generacji, celu tego nie udało się zrealizować. Dla badaczy pracujących z cukrami nie jest to specjalnym zaskoczeniem mimo licznych pozytywnych przykładów dla innych rodzin związków, sacharydy często na tym polu potrafią zawieść badaczy.

Dużym sukcesem zakończyła się próba pozyskania regioizomerów **3.22** i **3.23** których wydajność po optymalizacji syntezy wyniosła 90%. Udało się także potwierdzić templatowy udział anionu chlorkowego którego efekt obserwowano już wcześniej w pracach Zespołu. Badania te wnoszą dodatkowe argumenty potwierdzające tego typu oddziaływania przy preorganizacji sacharydowych makrocykli.

Następnym aspektem badań które w przekonujący sposób zakończyły się sukcesem była analiza konformacyjna. Wnioski płynące z badań w pełni przekonują recenzenta.

Kolejnym kierunkiem badań było sprawdzenie otrzymanych makrocykli jako gospodarzy w kompleksach typu gość-gospodarz z anionami takimi jak; octanowy, benzoesowy czy chlorkowy. Autorka zauważyła selektywność gospodarzy niezgodną z szeregiem Hofmeistera. Jak wiadomo z literatury trwałość kompleksów typu gość gospodarz zależy od dopasowania luki liganda do wielkości gościa oraz wszelkiego rodzaju oddziaływań w tym udziału wiązań wodorowych, stąd tłumaczenia zauważonej różnicy wydają się logiczne. Podkreślić należy ogrom pracy jaki Doktorantka wykonała przy potwierdzeniu struktury kompleksów m.in. poprzez miareczkowanie NMR. Zabrakło mi w tym miejscu włączenia widm IR, bo chociaż ich udział w interpretacji wyników w literaturze jest coraz mniejszy to w tym przypadku przesunięcia protonów przy atomach azotu czy pasma karbonylowego fragmentu mocznika byłyby zauważalne. Wnioski z eksperymentów potwierdzają obliczenia teoretyczne. Dobrze jak ich wyniki pokrywają się z danymi doświadczalnymi. Często w przypadku cukrów obliczenia teoretyczne różnią się zdecydowanie od praktycznych więc należy traktować je jako pomoc a nie wyrocznię w wyciąganiu wniosków.

W kolejnym etapie prac podjęto próby otrzymania makrocykli zawierających fragmenty tiomocznika. Z optymalizacji warunków syntezy wynika, że wydajność tych pochodnych jest mniejsza niż jej odpowiedniki mocznikowe. Podczas eksperymentów spotkała Autorkę niespodzianka w postaci domknięcia w sacharozie pozycji 6 i 6' za pomocą fragmentu tiomocznikowego. Dodatkowym bonusem okazała się możliwość uzyskania monokryształu i wykonanie badań krystalograficznym. Uważam to za bardzo duży sukces, gdyż samo pozyskanie monokryształu w chemii cukrów nieczęsto się zdarza a nawet dysponując danymi krystalograficznymi nie zawsze udaje się rozwiązać i zaproponować budowę związku. Zasadnym wydaje się sprawdzenie czy byłoby to możliwe przy innych zabezpieczeniach grup hydroksylowych i dałoby odpowiedź czy to grupy benzytowe nie wymusiły bliskości dwóch pozycji 6 i 6' cukru.

Wracając jednak do tiomocznika, to podobnie do odpowiedników mocznikowych Pani magister zaproponowała mechanizm ich tworzenia zauważając także udział teplatowego anionu chlorkowego. Przeprowadziła także badania konformacyjne, które potwierdziły budowę otrzymanych struktur. Interpretacje wyników nie budzą zastrzeżeń. Analogicznie do gospodarzy mocznikowych przeprowadzono także badania skuteczności kompleksowania anionów przez tiomocznikowe makrocykle sacharozy. Niektóre odmienne wyniki nie dziwią bo tworzone wiązania wodorowe przez protony z części tiomocznikowej jest są dużo silniejsze.

Pracę kończy część eksperymentalna w którym opisano przepisy syntezy oraz badania potwierdzające struktury otrzymanych związków. Widma zarówno protonowe jak i węglowe NMR zinterpretowane są prawidłowo, również analizy elementarne i MS potwierdzają obliczone wartości teoretyczne udziały poszczególnych atomów. W przypadku wartości kątów skręcenia brak jest podania rozpuszczalnika w jakim pomiary zostały wykonane. Wyłapanie drobne niedociągnięcia świadczą o uważnym przeczytaniu pracy przez recenzenta do końca.

Reasumując pod względem językowym i edytorskim praca przygotowana jest bardzo dobrze. Szata graficzna nie budzi zastrzeżeń. Schematy są przejrzyste i dobrze ilustrują prezentowane wyniki. Pod względem merytorycznym nie mam żadnych zastrzeżeń. Interpretacja wyników jest przekonująca a moje niektóre sugestie mogą być pomocne przy dalszych badaniach.

Po przestudiowaniu pracy mogę stwierdzić, że Autorka jest bardzo dobrze przygotowanym młodym eksperymentatorem. Prace z cukrami wymagają znajomości wszystkich syntetycznych metod. Ci co pracują z cukrami wiedzą jak trudna jest interpretacja widm Magnetycznego Rezonansu Jądrowego. Pani magister poradziła sobie z tym problemem bardzo dobrze. Do tego wspomnieć należy interpretację konformacyjną która także nie należy do prostych. Wnioski prezentowane w tym temacie w pracy są logiczne i nie budzą większych zastrzeżeń. Ilość publikacji w renomowanych czasopismach jest tego dowodem. Cel pracy został więc w pełni zrealizowany.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe i założenia obowiązującej ustawy o stopniach i tytule naukowym. Składam wniosek do Rady Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Łęczyckiej-Wilk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na ogrom wykonanej pracy i prawidłową interpretację wyników proszę Radę o wyróżnienie dysertacji, jeżeli spełnia także inne wymogi regulaminowe.

St. Porwien'ski