

Prof. dr hab. Piotr Kiełbasiński
Koordynator Działu Chemii Organicznej
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk
ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź
Tel.: (42) 680 32 13; Fax.: (42) 680 32 61
E-mail: piokiel@cbmm.lodz.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Mgr. inż. Daniela Paprockiego

zatytułowanej

Badanie wpływu układów micelarnych oraz wybranych enzymów na przebieg reakcji Passeriniego

Syntezę organiczną można uważać za jedną z najprężniej rozwijających się dziedzin nauk przyrodniczych mimo, iż czasami słyszy się głosy, że już wszystko zostało zrobione i istnieje możliwość otrzymania każdego założonego związku. Nieustannie są bowiem wprowadzane coraz to nowe reagenty i procedury pozwalające otrzymywać najbardziej nawet skomplikowane strukturalnie cząsteczki nie tylko z wysokimi wydajnościami, ale także w sposób w pełni regio- i stereoselektywny. W tym kontekście warto podkreślić, że coraz większe znaczenie zyskują reakcje multikomponentowe, w których jednoczesne zastosowanie trzech lub więcej substratów prowadzi do określonego produktu, w taki sposób, że w jego skład wchodzi wszystkie lub niemal wszystkie atomy substratów, a sam produkt jest tworzony zgodnie z kaskadą następujących po sobie reakcji chemicznych

Multikomponentowa reakcja Passeriniego i siostrzana reakcja Ugiego są od dłuższego czasu przedmiotem intensywnych badań prowadzonych przez Zespół kierowany przez pana prof. dr. hab. Ryszarda Ostaszewskiego, promotora niniejszej rozprawy doktorskiej. Reakcjom tym Zespół poświęcił szereg prac, skupiając się na poszukiwaniu dla nich optymalnych warunków. Kończyło się to niekiedy niezaprzeczalnymi sukcesami, takimi jak otrzymanie enancjomerycznie czystych form diastereomerów produktów reakcji Passeriniego, czy czystych stereoisomerów produktów reakcji Ugiego.

Przedstawiona do recenzji praca pana mgr. inż. Daniela Paprockiego wpisuje się w ten aktualny i nowoczesny nurt badawczy. Autor tym razem podjął próby uzyskania lepszych wyników reakcji Passeriniego na drodze zastosowania układów micelarnych, a także poprawy jej skuteczności i użyteczności poprzez zastosowanie procesów kaskadowych i, co

charakterystyczne dla Zespołu, użycia różnych enzymów do katalizowania poszczególnych etapów tychże procesów, które w dodatku postanowił prowadzić w wodzie dla uzyskania efektu „zielonej chemii”. Tak ambitne założenie wymagało od Autora dogłębnego zapoznania się z wszystkimi procedurami, które zamierzał zastosować, a które na ogół nie są przedmiotem powszechnej wiedzy wśród chemików organicznych.

Dysertacja jest studium dwudziestoczęściowym opracowaniem, podzielonym formalnie na sześć rozdziałów, z których „Wstęp” i trzy następne można potraktować jako część literaturową. Dwa kolejne to najistotniejsze w pracy „Badania własne” i „Część eksperymentalna”. Uzupełniają je „Streszczenie”, angielski „Abstract” oraz „Wykaz skrótów”.

„Wstęp” przedstawia całościową koncepcję pracy i uzasadnienie podjętej tematyki. Kolejny, dwunastostronicowy rozdział, zatytułowany „Reakcja Passeriniego”, stanowi przegląd literatury dotyczącej reakcji będącej przedmiotem pracy doktorskiej. Autor dość szczegółowo omawia zarówno jej mechanizm, szczególne warianty jak i zastosowanie w syntezie wybranych produktów biologicznie aktywnych. W następującym po nim czternastostronicowym rozdziale pt. „Reakcje multikomponentowe w wodzie” Autor wprowadza czytelnika w świat surfaktantów: przedstawia sposoby przygotowywania agregatów w roztworach wodnych, wyjaśnia pojęcie reakcji *in water* i *on water*, omawia zjawisko katalizy micelarnej i podaje przykłady prowadzonych w tych warunkach reakcji multikomponentowych. Zwraca uwagę fakt, że cytowana w tym fragmencie literatura jest bardzo aktualna – pochodzi głównie z ostatnich dziesięciu lat, co może świadczyć o doskonałym rozeznaniu mgr. inż. D. Paprockiego w nowoczesnych trendach w syntezie organicznej. I wreszcie ostatni, jedenastostronicowy rozdział części, uznanej przeze mnie jako literaturowa, zatytułowany „Reakcje utleniania katalizowane przez lakazy”, to opis możliwości tych dość niezwykłych, choć dosyć powszechnych enzymów. Podsumowując, cała ta część literaturowa została tak pomyślana i skonstruowana, aby pokazać podstawy przeprowadzonych później badań własnych. Generalnie, uważam ją za przygotowaną dobrze i napisaną ciekawie, chociaż Autor nie ustrzegł się różnych drobnych błędów edytorskich, wynikających prawdopodobnie z pewnego pośpiechu. Wymienię tylko dwa: na str. 27 na rys. 6 zamiast „bromek dimetylotetrametyloammoniumowy” powinno być „bromek dimetyloditetradecyloammoniumowy”, a na str. 35 w podpisie do Schematu 19 i odnośniku 92 prawidłowe jest nazwisko „Kinugasa”.

Przechodząc do omówienia najważniejszego, liczącego niemal pięćdziesiąt stron rozdziału „Badania własne”, chciałbym podkreślić systematyczny i uporządkowany sposób

prezentacji obszernego materiału doświadczalnego. Autor konsekwentnie przechodzi od pewnych badań o charakterze podstawowym, do coraz bardziej skomplikowanych procedur, polegających na łączeniu kolejnych przemian w procesy kaskadowe. Należy tu również podkreślić przeprowadzoną przez Niego bardzo dużą liczbę eksperymentów: uzyskane wyniki zaprezentowane zostały w 23 wielopozycyjnych tabelach, 9 schematach i 7 rysunkach. Eksperymenty te wielokrotnie prowadziły do różnych ciekawych obserwacji, na tyle zróżnicowanych, że nie wydaje się możliwe nawet skrótowe ich przedstawienie w recenzji, której celem nie jest przecież streszczanie wyników. Ograniczę się więc do ogólnego podsumowania, skrótowego omówienia najbardziej interesujących rezultatów i kilku uwag. I tak, w mojej opinii, do najważniejszych osiągnięć pracy należy zaliczyć:

- Wykazanie użyteczności procedury reakcji Passeriniego polegającej na zastosowaniu wody jako rozpuszczalnika w obecności detergentów, co pozwoliło uzyskać wydajności produktów co najmniej porównywalne, a często lepsze niż przy użyciu rozpuszczalników organicznych.
- Zastosowanie odpowiednich przyjaznych środowisku, amfifilowych substratów, np.: kwasów tłuszczowych tworzących micelle i agregaty, w charakterze „wewnętrznych” surfaktantów. Dało to możliwość uniknięcia stosowania jako dodatków detergentów (pokazanych powyżej) będących produktami syntezy chemicznej i jako takich nieulegających biodegradacji i spełniało założenia *zielonej chemii*.
- Enzymatyczna synteza enancjomerycznych estrów kwasów tłuszczowych i glukozy jako potencjalnych, biodegradowalnych, chiralnych surfaktantów. Chociaż związki te okazały się mało przydatne w modelowej reakcji Passeriniego, dając produkty z niską wydajnością i w sposób niestereoselektywny, to jednak ich zastosowanie w syntezie pochodnych kumaryny było kluczowe. W tym przypadku, okazały się one jedynymi skutecznymi surfaktantami. Nadal jednak produkty były racemiczne, co ostatecznie potwierdziło, iż transfer chiralności z surfaktantu na produkty reakcji nie następuje.
- Podjęcie prób połączenia reakcji enzymatycznych z reakcją Passeriniego w celu przeprowadzenia ich w jednym naczyniu reakcyjnym. Zastosowanie w tym celu dwóch podejść – enzymatycznej hydrolizy estrów oraz enzymatycznego utleniania alkoholi, w każdym przypadku użytych jako substraty i udowodnienie, że możliwe jest w tych warunkach połączenie obu typów reakcji i przeprowadzenie ich w jednym naczyniu.

- Podjęcie ambitnej próby opracowania trzyetapowej procedury jednoczesnej hydrolizy estru, utleniania utworzonego alkoholu i finalnej reakcji Passeriniego. Chociaż na obecnym etapie próba doprowadziła do mało pozytywnych rezultatów i badania nad tym podejściem wymagają kontynuacji, to stała się kanwą dla trzyetapowej procedury otrzymywania w reakcji Passeriniego pochodnych kumaryny.

Podsumowując, duży wysiłek Autora włożony w prace eksperymentalne był w pełni uzasadniony. W większości przypadków badania te doprowadziły do osiągnięcia założonego celu, chociaż niekiedy, jak to bywa w syntezie chemicznej, wyniki były niezadowolające. Mam tu na myśli przede wszystkim niemożność wymuszenia stereoselektywności badanej reakcji w warunkach opisywanych w pracy. Jak podano powyżej, nie następuje transfer chiralności z enancjomerycznego surfaktantu na produkty reakcji. Nic w tej materii nie wnoszą enzymy, znane generalnie ze swej stereoselektywności, ponieważ biorą one udział wyłącznie w syntezie substratów, a nie w samej reakcji Passeriniego. W tym obszarze pozostaje więc jeszcze dużo do zrobienia.

Wszystkie doświadczenia są skrupulatnie opisane w „Części eksperymentalnej”. Zwraca w nich uwagę elegancja, i zgodna z regułami pisania publikacji, prezentacja danych analitycznych, w tym spektralnych. Nie pozostawia to żadnych wątpliwości co do prawidłowości określenia struktury poszczególnych produktów. Wart podkreślenia jest również pomysł umieszczania wzoru syntetyzowanego związku przy opisie jego otrzymywania, co ułatwia czytelnikowi szybką orientację i nie zmusza do uciążliwego poszukiwania tegoż wzoru w innych częściach pracy.

Pracę uzupełnia spis literatury liczący 183 odnośniki, umieszczone u dołu stron, na których są one cytowane. I tu drobna uwaga – moim zdaniem dobrze byłoby umieścić cały spis raz jeszcze na końcu pracy, co ułatwiłoby szybkie odszukanie odpowiedniej pozycji, szczególnie w przypadkach ponownego cytowania tego samego odnośnika na stronach innych niż jego pierwotna lokalizacja. (Nb. odnośnik 2 jest powtórzony jako odnośnik 6).

Korzystając z przywileju recenzenta, pozwolę sobie jednak na kilka drobnych uwag krytycznych.

- W Tabeli 8 są błędy w poz. 15-20: tu powinien być aldehyd **41a**, a nie **41b**, zgodnie zresztą z opisem na str. 65.
- Jak Autor tłumaczyłby dość nieoczekiwany wpływ dodatków na enzymatyczną estryfikację glukozy (Tabela 11)?

- Str. 70, wiersz 1-4 od góry: istotny jest fakt, że tworzący się w wyniku transestryfikacji estru winylowego alkohol winylowy ulega tautomeryzacji do aldehydu octowego, który już nie może wziąć udziału w reakcji odwrotnej. Rzecz więc nie polega na odparowywaniu aldehydu octowego, bo nie ma ono znaczenia.
- Podobnie jak w części literaturowej znaleźć można kilka drobnych błędów typu „literówek”, których to nie wymieniam.

Oceniając uzyskane przez Doktoranta wyniki należy podkreślić ich oryginalność i wartość merytoryczną, czego dowodem może być fakt, iż część z nich stała się przedmiotem trzech publikacji zamieszczonych w wartościowych czasopismach międzynarodowych. W tym kontekście nie mogę nie zwrócić uwagi na znamieny fakt, że, obok wyżej wymienionych prac, Doktorant jest współautorem bardzo dużej liczby, bo aż dwunastu, publikacji, które nie wchodzą w skład rozprawy doktorskiej. Kilka z nich obejmuje tematykę zbliżoną do tej w recenzowanej pracy. Świadczy to tym, że Autor, z jednej strony, brał czynny udział i miał istotny wkład w wielu projektach, z drugiej zaś, że umiał się podzielić osiągnięciami z kolegami, biorąc dla siebie tylko te, w których czuł się niekwestionowanym liderem. W sumie, całość świadczy o Jego naprawdę znakomitą dorobku!

Trzeba również dodać, że przedstawione w dysertacji rezultaty świadczą o samodzielności i dużej zręczności Autora w wykonywaniu prac eksperymentalnych oraz o dobrym opanowaniu metod analitycznych, stosowanych w sposób niepozostawiający wątpliwości co do rzetelności przedstawianych danych i prawidłowości określenia struktur opisywanych produktów. Pozytywnie ocenić należy również stronę edytorsko-redakcyjną rozprawy oraz logiczną i jasną prezentację materiału. Przedstawione w recenzji uwagi krytyczne, głównie dotyczące strony formalnej, nie wpływają na ogólną pozytywną ocenę rozprawy. Uzyskane wyniki oraz sposób ich interpretacji i prezentacji dowodzą dużej wiedzy Autora w dziedzinie syntezy organicznej.

W związku z powyższym uważam, że recenzowana praca doktorska spełnia wszelkie wymagania stawiane tego typu rozprawom przez odpowiednią Ustawę i niniejszym występuję z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie o dopuszczenie Pana mgr. inż. Daniela Paprockiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, wielkość przedstawionego materiału doświadczalnego i bardzo dobry sposób jego prezentacji oraz fakt opublikowania części rezultatów i udział w szeregu innych publikacji, wnoszę do Rady Naukowej IChO

PAN o przyznanie wyróżnienia Autorowi niniejszej rozprawy, Panu mgr. inż. Danielowi Paprockiemu.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Kielbaso', with a long horizontal flourish extending to the right.

Łódź, 9 lutego 2019 r.