

# CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH I MAKROMOLEKULARNYCH

POLSKA AKADEMIA NAUK  
Zakład Chemii Heteroorganicznej  
90-363 Łódź, Sienkiewicza 112

Tel.: (+48-42) 680-32-34

Fax: (+48-42) 684-71-26

E-mail: [draj@cbmm.lodz.pl](mailto:draj@cbmm.lodz.pl)

Prof. dr hab. Józef Drabowicz

## UNIwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy

im. JANA DŁUGOSZA w CZĘSTOCHOWIE

*InstituT Chemii*

Al. Armii Krajowej 13/15, 42-200 Częstochowa

E-mail: [j.drabowicz@ujd.edu.pl](mailto:j.drabowicz@ujd.edu.pl)

---

Łódź 17.10.2021

### OCENA

*rozprawy doktorskiej mgr. Macieja Ryszarda Jeleckiego*

*pt. „Indukcja chiralności i rozpoznanie molekularne w wybranych układach molekularnych i supramolekularnych”*

*Promotor: prof. dr hab. Marcin Kwit*

Pomimo upływu ponad 170 lat od pionierskich prac Pasteura nad wydzieleniem enancjomerów soli amonowo-sodowej kwasu winowego badania nad statyczną i dynamiczną stereochemią związków organicznych (bardzo szeroko zdefiniowanych) stanowią ciągle ożywione pole działalności bardzo licznych zespołów akademickich jak i pracujących w przemysłowych centrach badawczo-rozwojowych związanych w szczególności z przemysłem farmaceutycznym. Wynika to z faktu, że aktywność biologiczna licznej grupy optycznie czynnych produktów naturalnych jak i otrzymywanych syntetycznie leków, produktów kosmetycznych i wielu produktów spożywczych zależy od absolutnej konfiguracji wokół elementu chiralności indukującego aktywność optyczną określonej struktury chemicznej. W ostatnich latach rosnące zainteresowanie syntezą oraz badaniami strukturalnymi enancjomerycznie czystych połączeń organicznych wynika ponadto z burzliwego rozwoju chemii supramolekularnej, a w szczególności badań nad zjawiskiem samoorganizacji i rozpoznania molekularnego w układach molekularnych i supramolekularnych wykorzystywanych w chemii nowych materiałów. Eksperymenty z zakresu metodologii syntezy asymetrycznej są uzupełniane przez eksperymentalne badania i obliczenia

teoretyczne nad strukturą nowych pochodnych i technikami spektroskopowymi wykorzystywanymi w badaniach strukturalnych. W tym bardzo aktualnym i poznawczo nośnym nurcie badań nad statyczną i dynamiczną stereochemią wybranej grupy nowych optycznie czynnych połączeń organicznych uczestniczy aktywnie od kilku lat zespół promotora recenzowanej rozprawy doktorskiej Pana prof. Marcina Kwita. Badania te, których fragmentem jest oceniana rozprawa doktorska Pana mgr. Macieja Ryszarda Jeleckiego, poszerzają w sposób bardzo interesujący tematykę wykreowaną i uprawianą z wielkim powodzeniem w zespole kierowanym przez długie lata przez śp. Pana prof. Jacka Gawrońskiego. Warto dodać, że rozprawa została wykonana w ramach grantu NCN "Molekularne propellery, zębátky i ukwiały- dynamiczne chiralne pochodne triaryłometau jako wszechstronne sondy chromoforowe, receptory, katalizatory i związk i inkluzyjne (numer grantu 2016/21/B/ST5/00100) kierowanym Pana prof. dr hab. Marcina Kwita, jednego z uczniów twórcy "Poznańskiejszkoły stereochemii organicznej". Pozwala to na stwierdzenie, że Doktorant należy już do trzej generacji chemików realizującej badania w tej Szkole.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest liczącym (aż)309 strony wydrukiem komputerowym, w którym zachowany został faktycznie typowy dla rozpraw doktorskich z chemii organicznej układ trzech podstawowych części merytorycznych: części literaturowej, rozdziału opisującego badania własne oraz części eksperymentalnej. Pierwsza merytoryczna część, w której formalnie, zgodnie ze spisem treści rozprawy, można wydzielić 7 fragmentów, (fragmenty oznaczone numerami 6 i 7 podzielone zostały dodatkowo), została poprzedzona liczącym ponad stronę druku „Streszczeniem” i jednostronicowym tekstem zatytułowanym „Przedmowa i podziękowania”. Druga merytoryczna część rozprawy opisująca badania własne Doktoranta poprzedzona została jednostronicowym tekstem zatytułowanym „Wprowadzenie i cele pracy” oraz uzupełniona ponad stronicowym „Epilogiem”. Kolejne fragmenty rozprawy stanowią „Część eksperymentalna” i zamykający pracę spis 9 publikacji oryginalnych współautorstwa Doktoranta oraz liczące 209 pozycji zestawienie literatury cytowanej w rozprawie.

Zajmująca 68 stron wydruku komputerowego „Część literaturowa” zostało, jak wspominałem wcześniej, formalnie podzielone na kilka fragmentów w których kolejno, w sposób skondensowany, ale czytelny zreferowane zostały literaturowe dane na temat:

- a) struktury, chiralności i helikalności
- b) helikalności cząsteczek i dynamiki konformacyjnej
- c) detekcji i indukcji chiralności

d) współcześnie stosowanych sond chiralności

Lektura tak przygotowanej „Części literaturowej”, opartej na analizie wyników opisanych w 189 publikacjach (w tym 20 pracach opisujących badania wykonane w macierzystym zespole, włącznie z 5 publikacjami współautorstwa Pana mgr. Jeleckiego) pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, że Doktorant jest doskonale zapoznany z literaturą przedmiotu oraz, że to opracowanie stanowi doskonałą platformę odniesienia do dyskusji wyników zrealizowanego programu badawczego, opisanych na kolejnych 115 stronach w tekście zatytułowanym „Wyniki badań własnych”.

Tekst ten został podzielony na trzy fragmenty w których opisane zostały kolejno wyniki zrealizowanych badań nad zjawiskiem które Doktorant określił jako (cytat) „... indukcja chiralności w układach wykazujących własną chiralność oraz jej zaburzenie”..... poprzez wprowadzenie do fragmentu cząsteczki (lub niekowalencyjne związanie) czynnika zaburzającego indukowaną czynność optyczną ( fragment zdania z otwierającego podrozdział „Wyniki badań własnych” tekstu „Wprowadzenie i cele pracy” ( str.78).

W pierwszym fragmencie zatytułowanym „Amidy 9-aminodeoksyhiny i epi-9-aminodeoksyhiny”, rozpoczynający się własnym „Wprowadzeniem” Doktorant dyskutuje kolejno wyniki eksperymentalne związane z:

1. syntezami serii tytułowych amidów pochodnych 9-aminodeoksyhiny i epi-9-aminodeoksyhiny i pięciu kwasów karboksylowych [oznaczone odpowiednio na Schemacie 3 (str.85) numerami 5a-e i 6a-e]
2. wykonanymi technikami elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) i protonowego rezonansu magnetycznego pomiary:
  - a) inherentnej aktywności optycznej pochodnych 5a-e i 6a-e ( Tabela 2, str.88 oraz rys. 71 , str.87)
  - b) opartych na miareczkowaniu techniką ECD wybranymi, enancjomerycznie czystymi, kwasami karboksylowymi zdolności akceptorowych amidów 5a-e i 6a-e (Tabele 3-7 oraz rys. 75-76 , str. 95 i 97)
  - c) opartych na miareczkowaniu techniką <sup>1</sup>H-NMR enancjomerycznie czystym kwasem (*R*)-migdałowym zdolności akceptorowych amidu 5c (rys. 77 i 78 na str. 98 i 99)

Dyskusję wyników eksperymentalnych uzupełnił Doktorant opisem i bardzo pogłębioną dyskusją wyników obliczeń DFT energii wybranych konformerów i ich populacji dla tych pochodnych. [(

Tabele 8 (str.100) i 9 (str.102) oraz wartości numerycznych kątów torsyjnych wybranych konformerów pochodnych 5c i 5c\*H<sup>+</sup> [Tabela 9 (str. 102)] oraz 5e i 5e\*H<sup>+</sup> [Tabela 10 (str. 106)]

Warto zauważyć, że dyskusja jest ilustrowana licznymi kolorowymi rysunkami wybranych konformerów oraz pokazującymi oddziaływania stabilizujące strukturę konformerów o minimalnej energii dla amidów 5c i 5e [(Rysunki 81, 82, 84-88, str. 104-110)]. Wyniki te posłużyły następnie do obliczenia widm ECD i UV i ich korelacji z wynikami pomiarów eksperymentalnych [rys. 89 (str.112)]. Finalny fragment tego tekstu omawia wyniki oznaczania struktury kompleksu o charakterze gość – gospodarz pomiędzy cząsteczkami amidu 5c i kwasu (*S*)-migdałowego oparte na dokowaniu molekularnym. Dyskusja ta jest ilustrowana również rysunkami 90-93 (str. 113-115).

W drugim fragmencie zatytułowanym „Chiralne dipodalne amidy (*R,R*)-diaminocykloheksanu”, rozpoczynającym się również własnym „Wprowadzeniem” Doktorant dyskutuje kolejno wyniki eksperymentalne związane z:

1. syntezami serii bis-amidów pochodnych (*R,R*)-diaminocykloheksanu i *N*-ftaloilowanych-*L*- $\alpha$ -aminokwasów [oznaczonych odpowiednio numerami 8a-j i 7a-j na rysunku 101 (str. 121 i zestawionymi odpowiednio w Tabelach 13 (str.128) oraz 11 (str.122) i 12 (str. 125)].
2. pomiarami elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) bis-amidów 8a-j [Tabela 14 (str.131) oraz rysunki 103 (str.130), 104 ( str.132) i 106-107 (str.133)].

Dyskusję wyników eksperymentalnych uzupełnił Doktorant ponownie opisem i bardzo pogłębioną dyskusją wyników obliczeń DFT energii wybranych konformerów i ich populacji dla pochodnych 8a-j [Tabela 15 (str.135)] oraz wartości numerycznych kątów torsyjnych wybranych konformerów pochodnych 8a-j [Tabele 16-17 ( str.136-137 i str. 139)]. Dyskusja jest ilustrowana ponownie rysunkami struktury minimów energetycznych bis-amidów 8a-j [rys.110, str. 140]] oraz pokazującymi oddziaływania o charakterze wiązań wodorowych stabilizujących struktury konformerów o minimalnej energii dla amidów 8a [(rysunki 111-112, str. 141-142)], 8d [(rys.113, str. 143)], 8i [(rys.114, str. 143)] oraz 8c [(rys.116, str. 145)]. I w tym przypadku, powyższe wyniki też posłużyły do obliczenia widm ECD i UV i ich korelacji z wynikami pomiarów eksperymentalnych (rys.118, str. 147).

W trzecim fragmencie zatytułowanym „Tripodalne amidy *N*-ftaloilowanych-*L*- $\alpha$ -aminokwasów” po bardzo krótkim „Wprowadzeniu” Doktorant zaprezentował najpierw zaprojektowany model trisamidowych reporterów chiralności i ich modułową strukturę. Następnie przedyskutował szczegółowo eksperymenty nad syntezą i izolacją tris-(3-aminopropyl)aminy 10

przy wykorzystaniu akrylonitrylu jako substratu (Schemat 9, str.155) oraz reakcją tej aminy i handlowo dostępnej tris-(2-aminoetylo)aminy z otrzymanymi wcześniej *N*-ftaloilowanymi-*L*- $\alpha$ -aminokwasami 7a-g i 7i w obecności 2-chloro-4,6-dimetoksytriazyny która prowadziła do utworzenia tytułowych tripodalnych amidów oznaczonych odpowiednio numerami 11a-i oraz 12a-h (Schemat 9 i Tabela 20, str.157 i 158). Warto dodać, że niektóre triamidy 11 i 12 zostały wyizolowane jako mieszaniny diastereoizomeryczne oraz wykazywały zdolność do żelowania. Natomiast wykonane pomiary ECD wykazały, że we wszystkich zarejestrowanych widmach (poza pochodną 12b) (rys. 124 i 125 oraz Tabela 21 (str.162-165) widoczny jest efekt ekscytonowy położony przy 220 nm. Miareczkowanie techniką <sup>1</sup>H-NMR trisamidów 11b i 11g przy wykorzystaniu kwasu (*S,S*)-winowego, *L*-alaniny i chlorowodoru estru metylowego *D*-fenyloalaniny jako donorów (rys. 126-133, str.166-170) wykazały możliwość tworzenia układów typu gość-gospodarz pomiędzy testowanymi pochodnymi. Te pomiary uzupełnił Doktorant pomiarami dla układów trisamidów 11a, 11d, 11h oraz 12a, 12c i 12h z enancjomerami kwasów winowego i migdałowego. Analizując krzywe miareczkowań (rys.139- 144; str. 176-178) można kwestionować generalne stwierdzenie, że, (cytat- str. 175) „otrzymane wyniki miareczkowań wykazały brak zaburzenia indukcji chiralności w badanych związkach za pośrednictwem wybranych cząsteczek gości”. Podejmując próbę racjonalizacji wyników eksperymentalnych miareczkowań Doktorant przeprowadził bardzo szeroko zakrojone obliczenia teoretyczne. W pierwszym etapie tych obliczeń oszacował dla trisamidu 11g i (*R,R*)-kwasu winowego różnice w energii kompleksu w kwasem wewnątrz wnęki receptora a kompleksem w którym kwas winowy znajduje się na zewnątrz wnęki receptora w bruździe (rys. 145; str. 180). Następny fragment to opis i bardzo pogłębiona dyskusja wyników obliczeń DFT energii konformerów i ich populacji dla pochodnych 11a-i i 12a-h [(Tabele 22 (str.181) oraz wartości numerycznych kątów torsyjnych wybranych konformerów pochodnych 11 [Tabele 23 i 24 (str. 183)] oraz 12 [Tabele 25 i 26 (str. 184)]. Również ten fragment opisu badań własnych jest ilustrowany licznymi kolorowymi rysunkami wybranych konformerów pochodnych 11d,h,f,i [(rys.151-153, str. 185-186) i rys.156-157, str. 188] oraz pochodnej 12f (rys.159, str.191) oraz rysunkami pokazującymi oddziaływanie stabilizujące strukturę wybranych konformerów dla amidów 11d i 11 h [(rys. 154-155, str. 187-188)] oraz amidu 12f (rys. 158(str. 190).

W części eksperymentalnej rozprawy można wyróżnić dwa fragmenty. Pierwszy z nich to, poza niespełną jednostronicowym tekstem zawierającym podstawowe informacje o wykorzystanej aparaturze spektroskopowej i wykonanych obliczeniach teoretycznych, liczący 16

stron zestaw reprezentatywnych procedur syntezy trzech grup modelowych amidów 5, 6, 8, 11 i 12 oraz alkaloidowych amin 4 wraz z ich charakterystyką spektroskopową [widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ -NMR oraz widma mas wysokiej rozdzielczości (ESI-HRMS)]. Drugi fragment stanowi zestaw wykresów miareczkowania amidów 5b-e oraz 6a, pochodnych aminoalkaloidów kory chinowca 4a i 4b serią enancjomerycznie czystych kwasów mono i di karboksylowych (str.215-219) oraz 70 stronicowy zestaw danych obliczeniowych (wykresy sił rotatora obliczonych konformerów dla amidów 5a-e i 6a-e oraz 8a-j) oraz koordynaty obliczonych konformerów 5,6,8,11 12.

Zasługująca na bardzo pozytywną ocenę strona edytorska rozprawy sprawia, że jej rozbudowany tekst (zawierający niekiedy niekonwencjonalne zwroty i wymagający koncentracji w trakcie lektury) omawiający wyniki eksperymentalne, a w szczególności wykonane obliczenia teoretyczne czyta się z zainteresowaniem. W trakcie lektury rozprawy nasunęły mi się bardzo nieliczne uwagi o charakterze merytorycznym i redakcyjno-edytorskim. Nie obniżają one wartości warstwy merytorycznej pracy, więc nie wymagają szerszego komentarza. Wymieniam je poniżej jedynie z obowiązku, ale i przywileju recenzenta. Pierwszy mój merytoryczny komentarz wiąże się ze stwierdzeniem ze str. 203 (cytat) „W przypadku aminokwasów łatwo racemizujących niezbędna jest kontrola termiczna reakcji celem uniknięcia utraty centrum chiralności przez syntetyzowaną cząsteczkę”. Racemizacja nie jest przecież związana z zanikiem centrum stereogenicznego.

Na str. 129 znaleźć można stwierdzenie (cytat) „Widmo związku 8e jest obarczone artefaktem wynikającym z prawdopodobnego niedostatecznego osuszenia próbki i jej zanieczyszczenia metanolem.” Rodzi się pytanie „Czy nie można było dosuszyć próbki i usunąć z niej ślady metanolu?” Podobnego charakteru komentarz mam do niejednoznaczności tekstu (str.157) omawiającego syntezy pochodnych 11a-h. (cytat) „Ze względu na obserwowaną racemizację pochodnych aminokwasów wydajności izolacyjne były niskie. Separacja od utworzonych w czasie syntezy diastereometrycznych pochodnych stanowiła trudniejsze zadanie ze względu na mniejszą różnicę polarności związków. Stąd, mimo wielu prób, część produktów z tej grupy związków nie została wyizolowana w stanie czystym”. Za merytoryczne braki można uznać brak temperatur topnienia dla nowych związków i brak skręcalności właściwych oraz niezgodność wydajności izolacji związku 11b (37% w procedurze na str. 209 i 26% w Tabeli 20 na str. 157). Ogólny komentarz o charakterze redakcyjnym dotyczy ograniczonej czytelności wykresów sił rotatora i koordynat obliczonych konformerów oraz niestandardowego stylu zapisu odnośników literaturowych, włączając różny styl zapisu niektórych odnośników literaturowych (zapis odnośników 16 oraz 30 i 80, odnośników 4 i 5 oraz 13 i 15 oraz odnośniki 55, 58, 76, 194). Inne uwagi korektorskie dotyczą

podwójnego numeru dla tego samego odnośnika (109 i 110), braku numerów dla amidów na Schemacie 9 (str. 157) oraz oznaczenie tym samym numerem 7 grupę chlorków kwasowych na schemacie 2 (str. 84) i amidów na rys. 101 (str. 121).

Kończąc uwagi o charakterze redakcyjnym warto zauważyć, że każdy z trzech fragmentów omawiających wyniki badań własnych zaopatrzył Doktorant we własne wielopunktowe „Podsumowanie” pokazujące osiągnięte rezultaty i trudności związane z realizacją programu badawczego. Zapoznanie się z ich treścią pozwala na pełną akceptację oceny wyników zrealizowanych badań dokonaną przez Doktoranta w „Epilogu” (cytaty) „Chociaż cel ostateczny w postaci zbudowania receptora chiralnych kwasów karboksylowych nie został osiągnięty, tak wykonane badania stanowią bazę metod i informacji dla innych” oraz „Pomimo zgromadzenia całkiem pokażnej liczby danych, zinterpretowania ich i zaproponowania modeli i warunków indukowanej aktywności optycznej w badanych pochodnych nie udało się w pełni wykazać przydatności badanych pochodnych w analizach stereochemicznych.”

Reasumując moją ocenę rozprawy, pomimo przytoczonych powyżej uwag Doktoranta, stwierdzam, że spełnia ona wszystkie wymagania stawiane przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 (Dz.U. z 2003 r. Nr 65. poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami) pracom doktorskim i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Pana mgr. Macieja Ryszarda Jeleckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Chcę również zwrócić uwagę na fakt, że analiza zestawu 9 publikacji współautorstwa Doktoranta, poprzedzającego listę literatury cytowanej w rozprawie, wskazuję, że wyniki tam opisane nie są dyskutowane w ocenianej rozprawie. Świadczy to bardzo dobrze o wartej podkreślenia pracowitości i zaangażowaniu Pana mgr. Jeleckiego w realizowane badania.

J. Drabowicz