



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Chemii

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7
tel. 56 611 4302, fax 56 611 4526

prof. dr hab. Jacek Ścianowski
Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Toruń, 11 października 2021r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr Macieja Ryszarda Jeleckiego zatytułowanej „Indukcja chiralności i rozpoznanie molekularne w wybranych układach molekularnych i supramolekularnych”

Przedstawiona do recenzji rozprawa Pana mgr Macieja Jeleckiego została wykonana w Zakładzie Stereochemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Marcina Kwita.

Rozprawa wpisuje się w tematykę badawczą prowadzoną w zespole prof. Marcina Kwita obejmującą zagadnienia syntezy asymetrycznej, makrocycli, zagadnień dotyczących indukcji chiralności i oznaczania konfiguracji absolutnej związków organicznych. W ramach pracy doktorskiej doktorant podjął się badań eksperymentalnych i teoretycznych dotyczących procesu indukcji chiralności, jej zaburzenia poprzez dodatek chiralnych cząsteczek i zdolności do rozpoznania chiralnego.

Pod względem formalnym praca ma klasyczny układ treści. Zawiera spis treści, streszczenie pracy, część literaturową związaną z tematyką pracy na którą przypada 68 stron, wyniki badań własnych obejmujących wprowadzenie i cel pracy omówione na 115 stronach, czterostronicowe podsumowanie i epilog oraz 98-stronicową część eksperymentalną zawierającą procedury syntetyczne otrzymanych pochodnych i dane obliczeniowe. Tekst zakończony jest listą 209 odnośników cytowanych publikacji. Do materiałów został dołączony spis publikacji, z którego wynika, że Pan magister Maciej Jelecki jest współautorem dziewięciu oryginalnych prac o zasięgu międzynarodowym.

Dysertację rozpoczyna część literaturowa. We wprowadzeniu doktorant przedstawił tematykę i układ pracy oraz określił, że badania będą się koncentrowały na trzech zagadnieniach: indukcji chiralności i jej zaburzania w amidach pochodnych aminoalkaloidów kory chinowca, badaniach strukturalnych dotyczących chiralnych dipodalnych amidów *N*-ftaloilo-*L*- α -aminokwasów oraz badaniach procesu indukcji chiralności i jej zaburzania w chiralnych tripodalnych amidach i możliwości wykorzystania ich do rozpoznania chiralnego.

W części literaturowej zaprezentowane zostały zagadnienia związane z prowadzonymi badaniami. Na wstępie omówione zostały podstawy dotyczące budowy, chiralności i konformacji cząsteczek, rodzaje chiralności, metody określania konfiguracji absolutnej oraz helikalności, w tym pochodnych trifenylometanu. Kolejny fragment tej części pracy to informacje dotyczące czynności optycznej i podstaw fizycznych dichroizmu kołowego, symulacji widm ECD na podstawie obliczeń teoretycznych, podziału chromoforów, wybranych reguł określania konfiguracji absolutnej oraz generowania efektów ekscytonowych dla cząsteczek zawierających dwa chromofory. Doktorant w tej części dysertacji rozwija również ciekawe zagadnienia dotyczące oddziaływań chiralnych układów typu gość gospodarz i związane z tym indukowany dichroizm kołowy np. przez cząsteczki cyklodekstryny czy eterów koronowych zawierających ugrupowania chromoforowe. Rozwija również zagadnienia wewnątrz- i międzycząsteczkowego transferu chiralności w reakcjach stereokontrolowanych. Omawia procesy związane z indukcją chiralności np. z wykorzystaniem stosowanej w pracy grupy ftalimidowej. Szeroko prezentuje zagadnienia związane z indukcją chiralności do grupy trifenylometylowej, co wynika z faktu, że ta tematyka szeroko rozwijana jest w grupie, w której wykonywana była praca doktorska. Omawia wykorzystanie do badań indukcji chiralności do propellera różnych grup związków, np. eterów, amin, amidów, alkoholi, kwasów, estrów, moczników i odpowiednich pochodnych chalkogenidowych: sulfidów, selenidów, tiomoczników oraz wpływ oddziaływań sterycznych, tworzenia wiązań wodorowych czy oddziaływań typu π -stacking. Część literaturową kończy przeglądem sond chiralności wykorzystywanych współcześnie w spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego do określania konfiguracji absolutnej związków i nadmiaru enancjomerycznego. Zaprezentowane zostały sondy np. zbudowane na bazie układów bifenylowych, naftalenu, aryloacetyleny, porfiryn i kompleksów metali.

Ta część pracy napisana jest poprawnie i ściśle powiązana jest z zagadnieniami poruszonymi w dalszej części dysertacji. W mojej opinii jest to ciekawe kompendium wiedzy dotyczące zjawiska transferu i indukcji chiralności, oraz możliwości aplikacyjnych widm dichroizmu kołowego do badań strukturalnych, określania konfiguracji związków i składu enancjomerów.

Zasadnicza część pracy została podzielona na trzy spójne tematycznie części. Celem pierwszej z nich było ustalenie, czy indukcja helikalności do fragmentu propelera ma miejsce w układach niezwiązanych kowalencyjnie. Receptorami miały być odpowiednie aryloamidy aminonopochodnych alkaloidów kory chinowca, natomiast jako induktory zostały wybrane kwasy karboksylowe: winowy, jabłkowy, migdałowy i heksahydromigdałowy. Badania rozpoczęto od syntezy 9-epi-amino-9-deoksychininy i 9-amino-9-deoksychininy. Stosując odpowiednie chlorki kwasowe kwasów dwaarylooctowych zawierających od 1 do 3 grup fenylowych lub grupę naftalenową otrzymano pożądane amidy. Wykonano pomiary widm ECD dla otrzymanych amidów, a następnie przeprowadzono miareczkowanie przy pomocy wybranych kwasów karboksylowych. Ciekawe wyniki uzyskano dla amidów z podstawnikiem benzhydrylowym i 1-naftyłowym w przypadku serii miareczkowań kwasami heksahydromigdałowymi. Obserwowano wyraźne zmiany intensywności efektu Cottona w pobliżu 190 nm, co oznacza, że asocjacja kwasu wiąże się z wymuszeniem określonej helikalności układu raportującego, a postać tego sprzężenia była zależna od stężenia kwasu. Niestety układy te nie były zdolne do rozróżniania enancjomerów. Potwierdzeniem oddziaływań były też pomiary widm ^1H MNR w trakcie miareczkowań. Obserwowano zmiany w obrazie widma po dodaniu kwasu. Na podstawie obliczeń metodą DFT zoptymalizowano struktury najbardziej stabilnych konformerów amidów, a dla pochodnych z podstawnikiem benzhydrylowym i 1-naftyłowym również amidów protonowanych. Przeprowadzono dyskusję oddziaływań stabilizujących struktury. Wykazano np., że dla form sprotonowanych głównym oddziaływaniem jest utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy grupą chinuklidyniową a grupą karbonylową. Na podstawie obliczeń wyznaczono modelowe widma UV i ECD. Skorelowano je z wynikami eksperymentalnymi. Widma UV dobrze korelowały w zakresie do 250nm, obliczone efekty Cottona miały te same znaki i podobną sekwencję. Na podstawie obliczeń podjęto się próby określenia struktury kompleksu tworzącego się pomiędzy cząsteczką kwasu (S)-migdałowego i receptorem zawierającym grupę benzhydrylową.

Wykazano, że za wiązanie cząsteczki kwasu odpowiedzialne jest zarówno tworzenie soli jak i szereg wiązań wodorowych z grupą amidową, karboksylową i pierścieniami aryłowymi.

Druga część to badania nad strukturą molekularną i indukcją chiralności w dipodalnych amidami *N*-ftaloilowanymi-*L*- α -aminokwasów. Zoptymalizowano warunki syntezy optycznie czystych *N*-ftaloilowanymi-*L*- α -aminokwasów, a następnie opracowano warunki syntezy i oczyszczania serii diamidów pochodnych *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu. Zarejestrowano widma ECD dla otrzymanych pochodnych. Wykazano wpływ łańcucha bocznego aminokwasu (grup aklilowych i aryłowych) na amplitudę obserwowanych efektów Cottona. Istotne zwiększenie obserwowano dla aminokwasów z grupą aryłową. Wykazano niewielką indukcję dalekiego zasięgu pochodzącą od centrów stereogenicznych diaminocykloheksanu. Ustalono, że centrum stereogeniczne aminokwasu ma decydujący wpływ na obserwowane widmo. Na podstawie obliczeń DFT zoptymalizowano struktury najtrwalszych konformerów. Na tej podstawie ustalono, że na kontrolę orientacji chromoforów mają wpływ głównie wiązania wodorowe tworzone przez grupy karbonylowe, jak również oddziaływania amidowego atomu wodoru i atomu azotu grupy ftalimidowej. Istotną rolę odgrywają również oddziaływania układów aromatycznych chromoforów oraz grup karbonylowych i atomów wodoru pierścieni aromatycznych. Obliczono widma teoretyczne UV i ECD. Obserwowano bardzo dobrą zgodność pomiędzy widmami eksperymentalnymi a teoretycznymi. Wykazano np., że za główny obraz widma w zakresie 200-222 nm odpowiadają przejścia elektronowe pochodzące od grup ftalimidowych.

Część trzecia to wykorzystanie zdobytych informacji do opracowania modelu cząsteczek zdolnych do różnicowania enancjomerów chiralnych kwasów karboksylowych. Syntezę receptorów przeprowadzono w oparciu o reakcję tripodalnych amin tris(2-aminoetylo)aminy oraz tris(3-aminopropilo)aminy z *N*-ftaloilowanymi-*L*- α -aminokwasami opracowaną w części drugiej. Wykazano, że cząsteczki przyjmują różną konformację w zależności od użytego rozpuszczalnika. Wykonano pomiary widm ECD. Zaobserwowano efekt ekscytonowy położony przy około 220 nm pochodzący od grup ftalimidowych i amidowych. Celem ustalenia, czy cząsteczki kwasów mogą być wiązane przez cząsteczki receptorów przeprowadzono miareczkowania różnymi kwasami i obserwowano zmiany w widmach NMR. Wykazano np., że protony amidowe receptorów uczestniczą w procesie wiązania cząsteczek gościa. Szczególnie ciekawe były miareczkowania kwasami (*R*)- i (*S*)-heksahydromigdałowymi. Wykazano, że pochodne tris(2-aminoetylo)aminy są potencjalnie zdolne do rozpoznania

enancjomerów. W następnej kolejności przeprowadzono miareczkowania spektropolarymetryczne wybranych receptorów enancjomerycznie czystymi kwasami winowymi i migdałowymi. Niezależnie od ilości kwasu oraz jego stereochemii nie zostały zaobserwowane na widmach ECD zaburzenia indukcji w badanych związkach, co oznacza, że opracowane receptory nie były w stanie rozróżniać enancjomery. Przeprowadzono obliczenia teoretyczne celem ustalenia zdolności otrzymanych związków do pełnienia funkcji receptora. Przeprowadzono eksperyment dokowania celem znalezienia struktur asocjatów kwasu winowego z wybranym receptorem. Znalaziono dwie struktury z zasocjowanym kwasem na zewnątrz i wewnątrz receptora różniące się energią o 0,5 kcal/mol. Wykazano, na podstawie dynamiki molekularnej, że konformacja receptora zależy od użytego rozpuszczalnika. W DMSO istnieje on w formie rozciągniętej, a w roztworze chloroformowym w formie zamkniętej. Korzystając z obliczeń DFT wyznaczono najtrwalsze konformery receptorów. Konformery nie zawierały kieszeni, w której mogłaby lokować się cząsteczka kwasu, a w większości przypadków jeden z łańcuchów lokował się wewnątrz potencjalnej luki, co powodowało, że związki te nie wykazywały zdolności receptorowych. Zdefiniowane zostały wiązania wodorowe, a na ich podstawie określono główne czynniki strukturotwórcze, np. tworzenie wiązań wodorowych pomiędzy łańcuchami, jak również pomiędzy grupami amidowymi i imidowymi.

W mojej opinii wyżej opisane wyniki spełniają założone cele rozprawy. Przedstawiona do recenzji praca doktorska to szerokie badania obejmujące zarówno aspekty syntetyczne, pomiary i miareczkowania z wykorzystaniem widm NMR oraz ECD, jak również zaawansowane obliczenia teoretyczne. Całość poparta jest merytoryczną dyskusją otrzymanych wyników. Najbardziej istotne elementy jakie rozprawa wnosi do wiedzy to:

- opracowanie dogodnych metod syntezy i izolowania chiralnych układów raportujących na bazie alkaloidów kory chinowca oraz dipodalnych i tripodalnych amin.
- wykazanie, że cząsteczki chiralne nie związane kowalencyjnie z cząsteczką receptora o indukowanej czynności optycznej mogą kontrolować jej strukturę.
- teoretyczne obliczenia obejmujące analizę konformacyjną, dokowanie, zachowanie cząsteczek w roztworach, które mogą w przyszłości posłużyć do modelowania chiralnych receptorów.

Oceniając formalną stronę pracy stwierdzam, że praca napisana jest poprawnym językiem, a cele i wnioski są wyraźnie sformułowane. Opisy eksperymentalne są wystarczająco szczegółowe, a do opisów dołączone są analizy widm ^1H , ^{13}C , i analizy HRMS.

Nie udało się uniknąć drobnych błędów w trakcie pisania pracy, które jednakże nie wpływają na wysoką ocenę zaprezentowanych badań.

Niektóre z nich to np. na stronie 67 zamiast niezerowych efektów Cottona powinno być zerowych efektów Cottona, na stronie 86 zamiast fragmentu reporterowego powinno być fragmentu raportującego, na stronie 123 zamiast aminokwasy zawierające jest aminokwasy zawierającej, na stronie 129 jest w na ilustracji a powinno być na ilustracji. W części doświadczalnej dla związku 5b dwukrotnie podawana jest wartość dla ESI-HRMS, a dla związku 6c wartości tej zabrakło. W spisie cytowanej literatury w pozycjach 29 i 208 tytuł czasopisma powinien być podany kursywą. Czasopisma powinny być podawane skrótami a np. w pozycji 16, 51, 59, 99, 126, 132, 194, 197, 200 jest podana cała nazwa. Opisy na niektórych wykresach są mało czytelne np. wykresy sił rotatora. Wyjaśnienia wymagałoby dlaczego obliczenia np. dokowania i form cząsteczek w roztworze nie były prowadzone dla tego samego związku tylko używane były różne pochodne (11g i 11b), jak również czy są jakieś dalsze plany, bazując na otrzymanych wynikach na modyfikację badanych układów, tak aby mogły rozróżnić enancjomery.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić bardzo duże umiejętności eksperymentalne doktoranta oraz dużą wiedzę teoretyczną w dziedzinie badań nad indukcją chiralności i rozpoznaniem molekularnym. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana mgr Macieja Ryszarda Jeleckiego spełnia wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku. Zwracam się więc do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Chemicznych UAM z wnioskiem o dopuszczenie Pana mgr Macieja Ryszarda Jeleckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Janusz Świątkowski