



Warszawa, 10 stycznia 2023 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Tomasza K. Mądrego zatytułowanej
„Indukcja aktywności optycznej w di- i triarylowych stereodynamicznych sondach chromoforowych”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr. Tomasza K. Mądrego została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem prof. dr hab. Marcina Kwita. Badania eksperymentalne przeprowadzone przez Doktoranta są częścią wieloletnich prac prowadzonych w zespole Promotora, a dotyczących zaawansowanych aspektów związanych z szeroko rozumianą stereochemią organiczną, oznaczeniem konfiguracji absolutnej nieracemicznych związków, dichroizmem kołowym oraz chemią obliczeniową.

Podstawę recenzowanej rozprawy doktorskiej stanowi monotematyczny cykl publikacji, wraz z komentarzem Autora, składający się z czterech artykułów opublikowanych w latach 2017–2021. Rozprawa liczy 167 stron i składa się z dwóch zasadniczych części: wstępu literaturowego (55 stron) oraz podsumowania badań własnych i wniosków (31 stron). Całość uzupełniają standardowe sekcje opisujące cele i założenia pracy, streszczenia, listy publikacji i wystąpień konferencyjnych Doktoranta, bibliografia cytowana w pracy itd. Do dysertacji dołączono także wydruki oryginalnych publikacji wraz z materiałami uzupełniającymi zamieszczonymi na nośniku CD.

Analiza załączonych oświadczeń współautorów publikacji jednoznacznie wskazuje na wiodący wkład mgr. Mądrego w powstanie prac będących podstawą niniejszej dysertacji. Warto nadmienić, że w trzech z czterech publikacji Pan Tomasz jest pierwszym autorem. Bogata jest również aktywność Doktoranta w popularyzacji rezultatów swoich prac głównie na konferencjach krajowych, ale także zagranicznych, między innymi w Niemczech i we Włoszech.

Tematyka badań mgr. Mądrego wpisuje się w obszar zaawansowanej stereochemii organicznej i dotyczy zagadnień związanych z tak zwaną dynamiczną stereochemią. Dotyczy ona odwracalnych i nieodwracalnych zmian przestrzennej struktury cząsteczek na przykład w procesach termicznej interkonwersji konformerów, fotoizomeryzacji czy indukowanej kwasem lub zasadą racemizacji. Właściwości stereodynamiczne związków chiralnych mają kluczowe znaczenie dla powodzenia syntezy asymetrycznej, zwłaszcza w przypadku dynamicznego rozdziału kinetycznego czy transferu chiralności. Z tym ostatnim zagadnieniem związana jest recenzowana praca Pana Tomasza skupiająca się na opracowaniu multichromoforowych sond do „detekcji” chiralności dioli, drugorzędowych alkoholi oraz pierwszorzędowych amin. Sondy te to achiralne (lub dynamicznie racemiczne) cząsteczki posiadające dobre właściwości chromoforowe w zakresie UV-Vis charakteryzujące się znaczną dynamiką konformacyjną. Ich rolą jest tworzenie połączeń typu reporter(sonda)-induktor, w celu określenia konfiguracji absolutnej induktora w oparciu o pomiary widm dichroizmu kołowego (CD). Induktorem jest oczywiście chiralna cząsteczka, nie posiadająca jednak efektywnego układu chromoforowego, co oznacza, że bezpośrednie wykorzystanie technik CD, jest niemożliwe z uwagi na małą intensywność uzyskiwanych widm lub też występowanie pasm poza zakresem pomiarowym. Utworzenie połączenia sonda-induktor pozwala na przeniesienie informacji o chiralności induktora do sondy i określenie konfiguracji absolutnej całości systemu molekularnego w oparciu o techniki CD, ale przy wykorzystaniu w tym przypadku silniejszego układu chromoforowego tej pierwszej.

Część literaturowa recenzowanej rozprawy została przygotowana bardzo kompetentnie. Pan Tomasz przypomniał podstawowe terminy związane z pojęciami „chiralność” oraz „stereoizomeria”. Następnie omawia dwie podstawowe techniki określania aktywności optycznej związków chiralnych, tj. skręcalność właściwą oraz dichroizm kołowy, by w kolejnym podrozdziale szczegółowo wyjaśnić zjawisko dynamicznej indukcji aktywności optycznej oraz sposobu działania wspomnianych już sond chromoforowych. W tej też części przedstawiona została także charakterystyka podstawowych typów sond wraz z krótką charakterystyką i zakresem



stosowalności. Tę część pracy czyta się bardzo dobrze. Warto podkreślić zachowanie równowagi pomiędzy ogólnością a szczegółowością omawianych zagadnień, dzięki czemu czytelnik nie czuje przytłoczenia zbyt dużą ilością specjalistycznych informacji.

Skrócony opis badań własnych Doktoranta stanowi kolejny rozdział recenzowanej rozprawy. Z uwagi na to, że uzyskane rezultaty zostały zebrane w załączonych artykułach, które były już recenzowane przez ekspertów z czasopism w których zostały opublikowane, pozwolę sobie jedynie krótkie podsumowanie.

Doktorant skupił się na sondach chromoforowych związanych w sposób kowalencyjny z induktorem, co z jednej strony umożliwiło mu uzyskanie trwałych i stabilnych adduktów induktor-receptor, a jednocześnie pozwoliło na rejestrację widm CD w różnych rozpuszczalnikach oraz przy różnych stężeniach.

W pierwszym kroku mgr Mądry skupił się na możliwości wykorzystania fragmentu benzhydrylowego jako sondy chromoforowej w pomiarach widm CD specyficznych doili jakimi są pochodne kwasu winowego. Opracował warunki syntezy mono- i dibenzhydrylowych eterów kwasu winowego, a następnie przeprowadził dla nich pomiary widm spektroskopowych oraz CD. W kolejnym kroku przeprowadził symulację widm CD wspomagając się wynikami analizy konformacyjnej oraz danymi z analizy rentgenostrukturalnej. Uzyskane wyniki obliczeń dobrze korelowały z danymi eksperymentalnymi. Jednocześnie Doktorant wykazał, że choć chromofor benzhydrylowy jest stosunkowo prostym układem do analizy, na co wpływa ograniczona liczba termicznie dozwolonych konformerów, to jednak z uwagi na zakres spektralny (185–220 nm), w którym pojawiają się efekty Cottona, jest nie do końca korzystny z uwagi na trudną „reprodukowalność” rezultatów teoretycznych. Prosiłbym o krótki komentarz dotyczący znaczenia terminu „reprodukowalność” tym kontekście.

Kolejne badania mgr. Mądrego dotyczyły wykorzystania ugrupowań diarylometylowych jako sond chromoforowych do oznaczeń stereochemicznych chiralnych alkoholi drugorzędowych, na przykład (*R*)-2-butanolu, będącego związkami referencyjnym. W pierwszym kroku Pan Tomasz dokonał reoptymalizacji struktury receptora w celu poprawy jego właściwości chromoforowych; w szczególności uzyskania batochromowego przesunięcia zakresu spektralnego sondy. Następnie przeanalizował wpływ modyfikacji sondy na właściwości chiralooptyczne adduktu receptor-modelowy induktor. Na podstawie uzyskanych rezultatów, stwierdził, że modyfikacja struktury sondy benzhydrylowej poprzez wprowadzenie grup donorowych (tu: MeO) miała „niejedoznaczyny wpływ”. W przypadku widm CD układów 2-podstawionych wzrastała amplituda efektów Cottona przy jednoczesnym znacznym skomplikowaniu samego widma. Umieszczenie podstawników w pozycji 4 sondy miało negatywny wpływ na czułość pomiaru. Jednocześnie przesunięcie obszaru spektralnego sondy w kierunku dłuższych długości fali było znikome. Natomiast rozbudowanie struktury sondy, poprzez zastąpienie grup fenylowych grupami fragmentami 1- lub 2-naftyłowymi, umożliwiło uzyskanie oczekiwanego efektu batochromowego przy jednoczesnym wzmocnieniu efektów Cottona. Ostatecznie sonda bis(1-naftylo)metylowa okazała się najbardziej optymalną z uwagi na łatwość syntezy oraz dużo łatwiejszą interpretację widm ECD. Jednocześnie sonda ta okazała się być bardzo czułą nawet w przypadku niewielkich różnic w strukturze podstawników zlokalizowanych przy centrum stereogenicznym. W oparciu o rezultaty obliczeń teoretycznych Doktorant zaproponował, iż w tym przypadku decydującą rolę w transferze chiralności od induktora do receptora mają słabe wiązania wodorowe oraz CH–π odpowiedzialne za stabilizację odpowiednich konformerów. Mimo tego, Doktorant jasno stwierdził, że bezpośrednia korelacja pomiędzy znakiem kapletu efektów Cottona, a konfiguracją absolutną drugorzędowego alkoholu jest możliwa dla układów o znacznej różnicy w rozmiarach podstawników obecnych przy centrum stereogenicznym.

Trzecim obiektem badań Pana Tomasza były chiralne α -sec-aminy oraz wykorzystanie di- i triarylowych sond chromoforowych do badań stereochemicznych w oparciu o widma ECD. W toku przeprowadzonych badań eksperymentalnych, obliczeniowych i pomiarów spektroskopowych mgr Mądry wykazał, że w przypadku wspomnianych chiralnych amin optymalną sondą jest układ oparty na aldehydzie 2,5-bis(1-naftylo)tereftalowym, z uwagi na łatwość syntezy adduktów receptor-induktor z niedrogich, dostępnych substratów oraz dzięki możliwości redukcji uzyskiwanych w ten sposób imin do odpowiednich *N*-podstawionych amin, co istotnie poszerza możliwości wykorzystania tego motywu strukturalnego w analizie stereochemicznej. W tym przypadku widma teoretyczne dobrze odwzorowywały wyniki pomiarów eksperymentalnych, co umożliwi ich wykorzystanie w określeniu konfiguracji absolutnej rozpatrywanej klasy



chiralnych amin. Sonda (bisaldehyd 52) ta jest wyjątkowo czuła nawet w przypadku niewielkich różnic strukturalnych w otoczeniu centrum stereogenicznego aminy, a określenie konfiguracji absolutnej możliwe jest w oparciu o znak kapletu efektu Cottona.

Podsumowując, przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską oceniam bardzo dobrze. Czyta się ją swobodnie mimo, że w kilku miejscach wymaga znajomości „aparatu matematycznego” do zrozumienia niektórych zagadnień teoretycznych. Język pracy jest poprawny. Niewielkie pomyłki czy sformułowania żargonowe lub nie do końca precyzyjne wyrażenia są nieliczne i raczej do pominięcia, zwłaszcza, z uwagi na merytoryczną wartość pracy. Mgr Mądry dobrze sobie radzi zarówno w obszarze syntezy organicznej, jak i w analizie danych spektralnych oraz prowadzeniu obliczeń kwantowo-mechanicznych, analizie konformacyjnej oraz symulacji widm ECD. Uzyskane rezultaty stanowią istotny wkład w rozwój stereochemii organicznej, a jak zademonstrował Doktorant, badane sondy stanowią interesujące narzędzie w analizie stereochemicznej chiralnych alkoholi i amin. W tym miejscu pragnę jeszcze raz zwrócić uwagę na aktywność naukową Pana Tomasza, czego wyrazem są cztery artykuły naukowe w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu, jak również uzyskanie przez Doktoranta finansowania badań ze środków Narodowego Centrum Nauki (grant PRELUDIUM) oraz udział w charakterze wykonawcy w grantie finansowanym przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (grant CHIKADI).

W moim przekonaniu, przedłożona rozprawa doktorska mgr. Tomasza K. Mądrego spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) i w związku z powyższym rekomenduję Radzie Dyscypliny Naukowej Nauki chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu dopuszczenie mgr. Tomasza K. Mądrego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Sebastian Stecko
profesor nadzw. IChO PAN