



Dr hab. Stanisław Witkowski, prof. UwB

Recenzja
rozprawy doktorskiej magistra Dawida Lichosyta
**„Pochodne azulenu jako bloki budulcowe w konstrukcji
selektywnych receptorów anionów”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska magistra Dawida Lichosyta została zrealizowana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, gdzie promotor pracy prof. Janusz Jurczak od wielu lat z sukcesem rozwija tematykę mającą na celu opracowanie skutecznych metod syntezy receptorów molekularnych oraz ich właściwości kompleksotwórczych o potencjalnym zastosowaniu praktycznym m.in. w obszarze chemii analitycznej, czy nanotechnologii. Tematyka ta przewija się w licznych pracach doktorskich zrealizowanych pod kierunkiem Profesora zarówno w ICHO, jak i na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Niniejsza praca stanowi kontynuację tej tematyki, mającej na celu konstrukcję receptorów zawierających fragment azulenowy jako efektywny chromofor, mniej dotychczas wykorzystywany w chemii supramolekularnej. Szkielet azulenu oferuje szczególne walory, związane z ciekawą geometrią, momentem dipolowym, a także właściwościami spektroskopowymi.

Praca doktorska Dawida Lichosyta zawiera 148 stron i 118 cytowanych pozycji literaturowych.

Część literaturową doktorant rozpoczyna od przedstawienia kilku modelowych receptorów w aspekcie ich selektywności. Porównanie amidowych receptorów acyklicznych z makrocyklicznymi wskazuje, że te drugie silniej wiążą aniony i zapewniają wyższą selektywność. Usztywnienie konformacyjne wokół miejsca wiążącego sprawia, że receptor taki nie może łatwo dopasować swojej geometrii do parametrów anionowego gościa, co wpływa pozytywnie na geometryczną komplementarność i oferuje lepszą kontrolę selektywności wiązania gość-gospodarz.

Autor dokonał przeglądu receptorów makrocyklicznych o zróżnicowanej wielkości makropierścienia w zależności od trwałości kompleksowania anionów. Największą grupę stanowią układy zawierające blok budulcowy oparty na szkielecie pochodnych aromatycznych kwasów 1,3- dikarboksylowych. Ich struktury złożone są z odpowiednio połączonych pierścieni pirydyny, benzenu, a także pirolu, przez łączniki o różnej długości i zawierające ugrupowania amidowe,

a także zapewniające zróżnicowane rozmiary wielkości wnęki makrocyklicznej. Dzięki temu receptory takie charakteryzują się zróżnicowaną geometrią i preferencjami konformacyjnymi, a także kwasowością donorów wiązania wodorowego.

Istotnym problemem jest ocena ilościowa powinowactwa do anionów w roztworze. Dotyczy to doboru rozpuszczalników (najczęściej jest to mieszanina DMSO-woda), jakkolwiek dotychczas powszechnie obowiązujący w chemii supramolekularnej standard rozpuszczalnikowy nie został przyjęty. Także ważnym problemem jest dobór modelowych anionów do celów porównania wyników badań receptorów przez różne grupy badawcze. Aniony charakteryzują się różną topologią. Mogą być sferyczne np. aniony chlorkowe, tetraedryczne np. H_2PO_4^- , czy w kształcie litery V np. karboksylany (octany, benzoesany). Jeszcze innym problemem jest problem wody w układzie rozpuszczalników, która może osłabiać wiązanie anionu przez receptor (np. diwodorofosforanu lub karboksylanów) lub wywierać tylko znikomy efekt, jak w przypadku chlorków.

W części literaturowej Doktorant omówił także problematykę badań strukturalnych zarówno samych receptorów makrocyklicznych, ale głównie kompleksów ze związanym anionem we wnęcie makropierścienia. W tych badaniach szczególnie duże zastosowanie znalazła rentgenowska analiza strukturalna, pozwalająca na badanie położenia anionu, jego dopasowania i związania we wnęcie receptora.

Mgr Dawid Lichosyt w pracy doktorskiej opisał rezultaty swoich badań nad projektowaniem selektywnych receptorów anionów z wykorzystaniem układu azulenu jako bloku budulcowego. Tematyka ta jest kontynuacją prac realizowanych wcześniej w zespole VIII Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, które wykazały, że proste układy 1,3-bisamidowe zawierające szkielet azulenowy stwarzają duże możliwości konstruowania receptorów anionów.

Azulen jest układem bicyklicznym, zawierającym dwa pierścienie: 5- i 7-członowy, które zostały sfunkcjonalizowane odpowiednio w pochodne 1,3- (w 5-członowym pierścieniu) i 5,7-dikarboksylowe (w 7-członowym pierścieniu).

W pierwszej kolejności zsyntezowane i przebadane zostały cztery receptory: dwa cykliczne (1 i 2) i dwa liniowe (3 i 4), zawierające fragmenty azuleno-1,3-bisamidowe. W drugim wariantcie otrzymano dwa cykliczne receptory, zawierające bloki azuleno-5,7-bisamidowe (5 i 6). Dodatkowo, otrzymany został także niesymetryczny cykliczny receptor (7), w którym połączono jedną resztę azuleno-1,3-bisamidową i jedną azuleno-5,7-bisamidową.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że synteza zaprojektowanych receptorów była zadaniem ambitnym, związanym z reakcją makrocyklizacji. Amidowanie dwuetapowe dichlorków: kwasu azuleno-1,3-dikarboksylowego i dipikolinowego (receptor 1) i dichlorku kwasu azuleno-1,3-dikarboksylowego (receptor 2) za pomocą blokowanej propano-1,3-diaminy, prowadzonego

w dużym rozcieńczeniu, pozwoliło na wydajną syntezę zaprojektowanych receptorów (wyd. 37% i 41%).

Większym wyzwaniem była synteza receptorów **5 - 7**, zawierających jednostki azuleno-5,7-bisamidowe. W tym przypadku, standardowa metoda z użyciem dichlorku kwasu azuleno-5,7-dikarboksylowego prowadzi do oligomerycznych i polimerycznych produktów ubocznych, dlatego Doktorant był zmuszony do wykorzystania metody amidowania kwasu azuleno-5,7-dikarboksylowego, znanej z klasycznej syntezy peptydów z zastosowaniem HBTU jako czynnikiem sprzęgającym. Alternatywną metodą mogłaby być aminoliza tzw. estrów aktywnych, znaną również z syntezy peptydów roztworze.

Efekty konformacyjne w otrzymanych receptorach zostały zbadane w fazie stałej wykorzystując rentgenowską analizę strukturalną, a także w roztworze za pomocą technik NMR (ROESY). Pozwoliło to określenie stechiometrii struktury, a także na wgląd w geometrię i sposób wiązania anionów przez wiązania wodorowych ugrupowań amidowych oraz sposób upakowania we wnęce wiążącej receptora. Dokładnie zostały zbadane struktury jonów chlorkowych i benzoesanowych skompleksowane z receptorami **1** i **2**. Za szczególnie interesujący wynik uznać należy selektywne wiązanie jonów diwodorofosforanowych przez receptor **1**. Dzięki obecności chromoforowego ugrupowania azulenowego, układ po selektywnym związaniu się z anionami fosforanowymi, zarówno H_2PO_4^- jak i HP_2O_7^- , roztwór zmienia barwę. W widmie UV roztworu obserwuje się przesunięcie batochromowe pasma absorpcji roztworu, jakkolwiek z pewnym osłabieniem intensywności barwy. Dzięki tej właściwości makrocykl **1** i do pewnego stopnia także **2**, mogą służyć jako barwne sensory anionu fosforowego. Z widm ^1H NMR roztworów kompleksów wynika, że efekt barwny nie jest związany z deprotonowaniem receptora przez zasadowy anion.

Inaczej zachowują się w badaniach strukturalnych receptory **5 - 7**. W tym przypadku nie udało się otrzymać odpowiednich kryształów do badań rentgenostrukturalnych kompleksów z anionami, oprócz tych z chlorkami. W tym miejscu nasuwa się sugestia, aby zbadać te układy za pomocą spektroskopii ^{13}C NMR w fazie stałej (CP MAS). Technika ta może dostarczyć komplementarnej informacji o własnościach i budowie substancji, dla których uzyskanie odpowiedniej jakości monokryształów do badań rentgenostrukturalnych jest niemożliwe. Byłaby zatem szansa na zbadanie labilnych konformacyjnie miejsc w cząsteczce, szczególnie miejsc wiążących w receptorze, a także upakowania w centrum wiążącym po wbudowaniu się anionu.

Badania rentgenostrukturalne wskazują, że receptory wiążące aniony z jednostkami azuleno-5,7-bisamidowymi tworzą silniejsze wiązania wodorowe niż te, utworzone z udziałem jednostki azuleno-1,3-bisamidowej. Te pierwsze tworzą średnio krótsze, a więc mocniejsze, wiązania z anionem chlorkowym, niż te utworzone przez receptory wiążące aniony z jednostkami azuleno-1,3-

bisamidowymi. Wskazuje to na lepsze dopasowanie geometryczne z blokiem budulcowym azuleno-5,7-bisamidu, co jest istotne w aspekcie selektywności kompleksowania. Geometria miejsca wiążącego wpływa w istotny sposób na organizację struktury oraz jego powinowactwa do anionów.

Badania rentgenostrukturalne wolnych receptorów 1, 2 oraz 5 -7 wskazały na ich duże zróżnicowanie preferencji konformacyjnych, jakkolwiek receptory 1 i 2, zawierające jednostki azuleno-1,3-bisamidowe, tworzą zwykle dłuższe, a zatem słabsze wiązania wodorowe, podczas gdy te z ugrupowaniami 5,7-bisamidowymi tworzą krótsze i silniejsze wiązania wodorowe.

Należy podkreślić, że wyniki zaprezentowane w recenzowanej pracy wnoszą istotny wkład w racjonalne projektowanie selektywnych receptorów anionów, zwłaszcza tych, które słabo oddziałują z miejscami wiążącymi. Mgr Lichosyt wykazał się dobrym opanowaniem warsztatu eksperymentatorskiego, zarówno w zakresie syntezy organicznej, jak i posługiwania się technikami spektroskopowymi oraz rentgenostrukturalnymi. Koncepcja pracy wydaje się być przemyślana. Ponadto Doktorant swobodnie korzystał z dostępnych danych literaturowych.

Praca jest napisana językiem zrozumiałym, a na uznanie zasługują krótkie podsumowania po przedstawieniu poszczególnych zagadnień, co ułatwia lepsze zrozumienie prezentowanych treści. Pewnym uchybieniem wydają się być sformułowania w rodzaju „receptor na aniony” (str. 22 i 44), „selektywność na anion chlorkowy” (str. 37), które są moim zdaniem niepoprawne.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na pewną ilość błędów interpunkcyjnych w pracy (brak przecinków lub ich nadmiar). Zauważyłem też szereg błędów technicznych, literowych, czy stylistycznych. Oto lista tych zauważonych:

Str. 11 „suparmolekularnych” zamiast supramolekularnych

Str. 26 „algorytm” zamiast logarytm

Str. 30 „kształt” zamiast kształtu

Str. 31 rys 2.4, numerowi 2.19 przypisane są dwa związki

Str. 32 $\log(K_{rel})$ zamiast K_{rel}

Str. 34 „wiązania” zamiast wiązań

Str. 36 „krystału” zamiast kryształu; „receptoram” zamiast receptorom

Str. 36 i 59 anion „benzoesowy” zamiast benzoesanowy

Str. 56 „symetrycznie” zamiast symetrycznie

Str. 60 „konformacje” zamiast konformację

Str. 63 „spektroskopi” zamiast spektroskopii

Str. 66 „anion” zamiast anionu

Str. 67 „dopasowanie” zamiast dopasowania

Str. 69 „retrosyntetyczna analiza” zamiast retrosyntetyczną analizą

Str. 70 (podpis pod schematem) „tetrosyntetyczna” zamiast retrosyntetyczna
Str.71 podpis pod schematem w j. angielskim („high dilution protocol”)
Str. 73 „typach pokroju” ?
Str. 76 „występuje się konformację” ?
Str. 77 „kompleks” zamiast kompleksu
Str. 87 „tego” (usunąć)
Str. 92 „dodłem” zamiast dodałem
Str. 93 „dodałem” zamiast dodałem
Str. 95 „krzemionkowy” zamiast krzemionkowym
Str. 95, 97, 100 oraz 101: przesunięcia chemiczne w widmach ^{13}C NMR podajemy do pierwszego miejsca po przecinku
Str. 96 „monitorowałem” zamiast monitorowałem
Str. 96 pod „silnie” zmniejszonym ciśnieniem
Str. 97, 99, 102, 143 oraz 144 [D_6]DMSO, na str. 103-131 w podpisie tabel DMSO- d_5 (brak ujednolicenia)
Str. 103-131 w podpisach tabel „miareczkownia” zamiast miareczkowania
Str. 134 „programow” zamiast programów
Str. 135-142 w tabelach 5.55-5.70 „absorbcję” zamiast absorpcję
Str. 81 i 82 „1,3-karboksyamidowa”, podczas gdy w innych miejscach używana jest forma „1,3-bisamidowa” np. Tabela 3.4 na str. 84

Pragnę podkreślić, że powyższe uwagi w żadnej mierze nie pomniejszają wysokiej oceny recenzowanej pracy.

Stwierdzam zatem, że praca spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi uzupełnieniami) i z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Instytutu Chemii Organicznej o dopuszczenie mgra Dawida Lichosyta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, 10.06.2018

