



Prof. dr hab. Jerzy Lisowski

Wrocław 19.09.2018

jerzy.lisowski@chem.uni.wroc.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Joanny Szymkowiak

FUNKCJONALIZOWANE CHIRALNE MAKROCYKLE I KLATKI MOLEKULARNE

1. Wstęp

Prezentowana rozprawa została wykonana na Wydziale Chemii oraz w Centrum Zaawansowanych Technologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem prof. UAM dr hab. Marcina Kwita. Praca jest tematycznie spójna, a jej myślą przewodnią jest badanie iminowych makrocykli i klatek zbudowanych z jednej strony w oparciu o chiralny blok budulcowego jakim jest *trans*-1,2-diaminocykloheksan lub 1,2-diaminodifenyloetan a z drugiej strony w oparciu o pochodne aldehydu tereftalowego i trimezowego z dodatkowymi podstawnikami, zwłaszcza z grupami fenolowymi. Stanowi to twórcze rozszerzenie niezwykle ciekawej tematyki rozwijanej przez promotora i zapoczątkowanej przez odkrycia trianglimin i klatek [4+6] przez poznańską grupę prof. Jacka Gawrońskiego. Badania tej grupy chiralnych zasad Schiffa są wciąż bardzo aktualne i znajdują wielu naśladowców na całym świecie. Związki tego typu są z jednej strony niezwykle estetyczne, a z drugiej bardzo interesujące z punktu widzenia wielu gałęzi chemii: dynamicznej chemii kowalencyjnej, rozpoznawania chiralnego, selektywnego wiązania cząsteczek gości, sorpcji gazów, wiązania jonów metali i katalizy. W ramach swojej rozprawy doktorskiej kandydatka postawiła sobie kilka dobrze sprecyzowanych celów, związanych nie tylko z syntezą i charakterystyką spektroskopowa nowych związków organicznych, ale także z określeniem ich struktury metodami rentgenografii strukturalnej i obliczeń DFT. Ponadto autorka rozprawy podjęła się analizy elektronowych i wibracyjnych sprzężeń ekscytonowych dla otrzymanych trianglimin oraz zbadania wpływu modyfikacji bloków budulcowych na rozmiar otrzymywanych klatek i makrocykli, sortowanie chiralne i na architekturę strukturalną kryształów.

2. Strona formalna pracy.

Licząca 305 stron rozprawa doktorska jest bardzo obszerna. Nie wynika z rozwlekłości stylu, który jest zwięzły i precyzyjny, ale z bardzo dużej liczby uzyskanych oryginalnych rezultatów naukowych. Układ pracy jest raczej nietypowy i w pewnym sensie jest pośredni pomiędzy typową monografią a rozprawą w formie zbioru publikacji kandydata/kandydatki do stopnia doktora nauk chemicznych. Rozdział 1 stanowi głównie wstęp literaturowy poruszający ogólne

zagadnienia związane z chemią makrocykli i kowalencyjnych klatek molekularnych odnoszące się do całej pracy. Kolejne rozdziały 2-5 odnoszące się odpowiednio do opisu nowych trianglimin, ich charakterystyki w oparciu o metody chiralnooptyczne, opisu uzyskanych rezorcysalenów i opisu klatek rezorcysalenowych. Rozdziały te w dużym stopniu odpowiadają publikacjom naukowym, których Pani mgr Joanna Szymkowiak jest współautorem. Każdy z tych rozdziałów posiada swój osobny wstęp literaturowy, cel, dyskusję wyników, część eksperymentalną i bibliografię. Rozdziały te nie stanowią jednak po prostu tłumaczenia poszczególnych publikacji autorki na język polski. Wyraźnie widać tutaj zamysł autorki uwypuklenia swojego wkładu do publikacji wieloautorskich jak i chęć zamieszczenia dodatkowych rezultatów jeszcze nieopublikowanych. Przykładowo część rezultatów opisanych w publikacji RSC Adv., 2016, 6, 53358–53369, której Pani Szymkowiak jest współautorem, przytoczona jest we wstępie literaturowym do rozdziału 2, natomiast reszta tych rezultatów odpowiada opisowi badań własnych przedstawionych w tym rozdziale. Wybrany układ pracy ma swoje zalety i wady, ale ogólnie nie stanowi problemu dla czytelnika. Tym niemniej rozprawa doktorska zyskałaby na przejrzystości gdyby autorka poprzedziła ją krótkim wstępem zapowiadającym układ pracy oraz przedstawiającym zwięźle w sposób zbiorczy cele wymienione w poszczególnych rozdziałach. Rolę taką do pewnego stopnia stanowi podrozdział 1.9, który jednak znajduje się dopiero na stronie 34.

Zarówno rozdział 1 jak i początkowe części kolejnych rozdziałów przedstawiają dobrze dobrany wstęp literaturowy wprowadzający czytelnika w omawiane zagadnienia. Cytowana literatura jest bogata i dokumentuje dobrą znajomość tematyki chemii makrocykli i klatek molekularnych. Praca jest napisana bardzo starannie i posiada bardzo bogatą i estetyczną szatę graficzną. Błędy językowe i edytorskie, w tym zapożyczenia z języka angielskiego, są nieliczne – z obowiązku recenzenta przytaczam niektóre z nich w załączniku.

3. Ocena merytoryczna.

Pani mgr Joanna Szymkowiak w ramach swojego doktoratu otrzymała cały szereg oryginalnych rezultatów naukowych, których nowatorstwo i znaczenie naukowe zostało już ocenione przez recenzentów trzech prac opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych z dziedziny chemii. Są to publikacje w czasopismach *Chemistry – A European Journal*, *Chirality* i *RSC Advances*; odpowiadają one w znacznym stopniu wynikom opisanym w rozdziałach 4, 3 i 2. Przy okazji warto wspomnieć, że kandydatka jest także współautorką 2 publikacji w *The Journal of Organic Chemistry* i *Organic and Biomolecular Chemistry*, które są bardzo ściśle związane z tematyką rozprawy i które autorka omawia jedynie we wstępie literaturowym. Jest ona także współautorką jeszcze jednej publikacji w *RSC Advances*, niezwiązanej bezpośrednio z pracą doktorską. Oprócz badań poddanych już ocenie naukowej rozprawa zawiera także wyniki jeszcze nieopublikowane (zwłaszcza rozdział 5).

Należy podkreślić zarówno szeroki zakres badań, których podjęła się kandydatka jak i bardzo solidne podejście do pracy naukowej skutkujące pogłębioną analizą uzyskanych danych. Pani mgr Joannie Szymkowiak udało się uzyskać cały szereg istotnych rezultatów naukowych dotyczących nowych trianglimin, kaliksalenów i klatek rezorcysalenowych. Nie chcąc

powtarzać wszystkich głównych osiągnięć pracy, które autorka wymienia w rozdziale 6, chciałbym wymienić tylko kilka, które uważam za szczególnie ciekawe:

- wykazanie wpływu formy w jakiej użyte są chiralne diaminy - bloki budulcowe badanych makrocykli na przebieg reakcji kondensacji z chiralną diamina. W przypadku reakcji aldehydów 4,6-dihydroksyizotalowych zastosowanie w syntezie diaminy w formie racemicznej prowadzi nie tylko do makrocyklu [3+3] ale także do sortowanie socjalnego i makrocykli typu [2+2] i [4+4]. Rezultat ten jest dla mnie szczególnie bliski, ze względu na nieco podobne zachowanie badanych przeze mnie pochodnych pirydynowych.

- wykazanie zasadniczego wpływu wzajemnego rozmieszczenia grup OH i CHO w pochodnych aldehydu tereftalowego na konformację otrzymanych z tych aldehydów makrocykli [3+3]

- zastosowanie zaawansowanych metod spektroskopii elektronowej jak i oscylacyjnego dichroizmu kołowego w połączeniu z obliczeniami teoretycznymi do analizy konformacji podstawionych trianglimin

- wyznaczenie metodami rentgenografii strukturalnej nie tylko ciekawych struktur molekularnych dla licznych otrzymanych nowych cząsteczek makrocyklicznych ale także analiza ich wzajemnego ułożenia w kryształach związana z takimi ciekawymi motywami strukturalnymi jak tworzenie kanałów i łańcuchów helikalnych

Na podkreślenie zasługuje także zawziętość naukowa doktorantki, szczególnie zaimponował mi w tym kontekście rozdział 5 dotyczący klatek organicznych typu [4+6] i [2+3] zbudowanych z jednostek *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i pochodnych aldehydu trimezowego z dwiema grupami OH (które można traktować także jako pochodne rezorcyny). Pomysł badania tego typu związków uważam za bardzo interesujący w świetle wcześniejszych badań nad analogicznymi związkami wywodzącymi się z aldehydu trimezowego jak i z triformyloglucynolu (w przypadku tych pierwszych Pani Szymkowiak jest współautorem publikacji w *Org. Biomol. Chem.*, którą wymienia we wstępie rozdziału). Niestety autorka miała tutaj dość typowego pecha, który niekiedy spotyka chemików – zaplanowane ciekawe związki okazały się bardzo trudno rozpuszczalne, co uniemożliwiło ich pełną charakterystykę spektroskopową i uzyskanie form monokrystalicznych, jak również ich pełny rozdział. W takiej sytuacji większość badaczy porzuciłaby projekt i zostawiła go na etapie wstępnych prób. Doktorantka jednak nie poddała się i wyznaczyła metodami teoretycznymi DFT struktury klatek zidentyfikowanych na podstawie spektrometrii mas. Zadanie to było nietrywialne ze względu na mnogość możliwych form izomerycznych.

Podczas czytania rozprawy w kilku miejscach nasunęły mi się dodatkowe pytania, na które mam nadzieję, Pani mgr Joanna Szymkowiak odpowie krótko podczas obrony:

- 1) W reakcjach opisanych na stronie 63 autorka zauważa produkty [2+2] i [3+3] dla reakcji prowadzonych w próbówce NMR, natomiast dla analogicznej reakcji prowadzonej w kolbie obserwuje wyłącznie produkt [3+3], co tłumaczy możliwością efektu templatowego cząsteczek wody lub wpływem mieszania. Czy chodzi tutaj o produkt z kolby wyizolowany w ciele stałym i

czy krystalizacja nie mogła wpływać na przesunięcie równowagi w dynamicznym układzie iminowym?

2) Czy widma NMR makrocykli [2+2] przedstawione na stronie 193 zmieniają się z czasem?

3) Autorka stwierdza, że chiralne 4,6-rezorcysaleny nie wykazują tendencji do jonizacji, przez co nie można uzyskać interpretowalnych widm ESI MS określić stechiometrii związków 4.8a-c (strona 229 i 211). Czy autorka nie brała pod uwagę możliwości tworzenia produktów polimerycznych, które mogłyby wykazać widma NMR takie jak na rys. 4.48 (dla dostatecznie długich łańcuchów, z bardzo słabymi sygnałami fragmentów końcowych)?

Chciałbym podkreślić, że powyższe pytania nie stanowią zarzutu, lecz są podyktowane zainteresowaniem recenzenta i chęcią usłyszenia dodatkowego komentarza.

Rozprawa doktorska Pani Joanny Szymkowiak jednoznacznie świadczy o opanowaniu warsztatu naukowego i umiejętności analizowania danych i wyciągania wniosków a dyskusja wyników pokazuje dojrzałość naukową. Moim zdaniem elementy te są opanowane przez doktorantkę w stopniu ponadprzeciętnym. Oprócz wykonania bardzo licznych syntez organicznych i scharakteryzowania produktów w oparciu o typowe dla chemii organicznej metody (spektroskopia NMR i IR, spektrometria mas) doktorantka rozwiązała samodzielnie struktury krystaliczne bardzo wielu otrzymanych przez siebie nowych makrocykli, wyznaczyła także liczne struktury tego typu metodami obliczeniowymi DFT. Pokazuje to, że jest ona doświadczonym badaczem nie tylko w dziedzinie syntezy organicznej ale także w dziedzinie krystalografii i obliczeń teoretycznych. Rozdział 3 wskazuje ponadto, że jest ona ekspertem w metodach spektroskopii chiralnooptycznej.

4. Podsumowanie

Pani mgr Joanna Szymkowiak z powodzeniem zrealizowała cele badawcze, które postawiła sobie w ramach doktoratu. Uzyskane przez nią wyniki stanowią bardzo istotny wkład w rozwój chemii makrocyklicznej i rozwój chemii klatek organicznych. Jej rozprawa doktorska dokumentuje wysoki poziom ogólnej wiedzy teoretycznej, opanowanie licznych technik laboratoryjnych i obliczeniowych oraz umiejętność planowania badań, analizy danych i wyciągania wniosków naukowych. Rozprawa ta świadczy także o wysokim poziomie dojrzałości naukowej i umiejętności samodzielnego prowadzenia badań.

Stwierdzam, że przesłana mi do recenzji praca doktorska mgr Joanny Szymkowiak stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia zarówno wymagania zwyczajowe stawiane rozprawom doktorskim jak i wymagania ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. (Ustawa o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę ponadto o wyróżnienie tej pracy ze względu na ponadprzeciętną ilość i rangę zaprezentowanych wyników naukowych.

Jerzy Lisowski

Załącznik – błędy edytorskie

Strona 17 – nieprecyzyjna definicja sił van der Waalsa

Strona 19 – „disulfidy” to disiarczki (kalka z j. angielskiego)

Strona 46 – rysunek można było uzupełnić o odnośniki dla związków już opisanych

Strona 60 – „multiplikowane sygnały” to raczej multipletowe sygnały lub po prostu multiplety

Strona 63 – zamiast „skontraktowany” można użyć po prostu zmniejszony, pomniejszony lub skurczony (kalka z j. angielskiego)

Strona 120, 121 i inne – termin „chromofor” jest nieszczęśliwy w odniesieniu do spektroskopii oscylacyjnej (choć oczywiście wiadomo o co autorce chodzi).

Strona 173, drugi akapit – autorce chodziło chyba o konfigurację rccc a nie „tccc”

Strona 190 – „dyskrepacja” pomiędzy pomiarami to po prostu rozbieżność pomiędzy pomiarami.