



Prof. dr hab. Maciej Kubicki  
Dziekan  
Uniwersytet im. Adam Mickiewicza w Poznaniu  
Wydział Chemii  
Poznań

Warszawa 27 marca 2022 r.

*Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marcina Konopki*

**Synteza i analiza nowych molekularnych układów makrocyclicznych i klatkowych zawierających odwracalne wiązania disulfidowe**

Rozprawa doktorska Pana Marcina Konopki wpisuje się w bardzo popularny w tej chwili nurt dynamicznej chemii kombinatorycznej. Według współczesnej definicji, dynamiczna chemia kombinatoryczna jest uważana za metodę ułatwiającą generowanie nowych związków chemicznych poprzez odwracalne łączenie prostych elementów budulcowych, w warunkach kontroli termodynamicznej. Innymi słowy z równoważącej się mieszaniny wielu składników, selektywnie tworzy się najbardziej stabilnie termodynamicznie produkt. Koncepcja ta wprowadzona do literatury chemicznej przez Sandersa w latach 1990-tych, została potem rozpowszechniona również przez Lehna. Jest to więc stosunkowo nowy kierunek w obrębie chemii organicznej co oznacza, że pozostało wiele do odkrycia i z tego punktu widzenia wybór doktoranta uważam za słuszny.

Celem niniejszej rozprawy była synteza i analiza nowych dynamicznych układów makrocyclicznych i klatkowych zawierających odwracalne wiązanie disulfidowe z szczególnym uwzględnieniem układów rozpuszczalnych i stabilnych w wodzie. Cel pracy sformułowany został bardzo ogólnie i wyraźnie czuje się, że główną motywacją doktoranta jest „podróż w nieznane”, chęć otrzymania i zbadania cząsteczek, które do tej pory nie istniały.

Rozprawa składa się ona z czterech publikacji poprzedzonych omówieniem (46 stron wraz ze spisem literatury). Pierwszy podrozdział (Wprowadzenie) poświęcony jest omówieniu zagadnień, które autor uznał za najważniejsze z punktu widzenia tematyki samej pracy tzn. obejmuje on dynamiczną chemię kombinatoryczną (DCC), układy multidynamiczne, chemię wiązań disiarczkowych (disulfidowych) oraz ich obecność w DCC. Warto tu podkreślić, że opis literaturowy dokonań poprzedników jest raczej krótki, ale za to bardzo dobrze napisany. Przedstawia on zwięźle



obecny stan badań dotyczący układów klatkowych opartych na odwracalnym tworzeniu się wiązań disiarczkowych.

Drobne błędy:

Strona 25 – sformułowanie „fragment aromatyczny” nie brzmi poprawnie.

Na badania własne w recenzowanej rozprawie doktorskiej składają się cztery publikacje opublikowane w czasopismach o dobrym (D1) lub rozsądnym (D2-D4) współczynniku wpływu (IF). Publikacje te bezpośrednio lub pośrednio dotyczą jednego zagadnienia tzn. opracowania związków chemicznych o architekturze klatkowej z prekursorów posiadających grupy tiolowe. Jak autor słusznie zauważył temat ten został zapoczątkowany przez Sandersa (*Cambridge*) i jest kontynuowany przez wiele zespołów naukowych na całym świecie, najczęściej kierowanych przez uczonych, którzy jakiś czas byli członkami zespołu Sandersa. Niewątpliwie odwracalność tworzenia się wiązania disiarczkowego (disulfidowego) oraz dostępność syntetyczna tioli odpowiadają za popularność tych obiektów badawczych. Grupa SH ma tylko jedną wadę – łatwo się utlenia. To oczywiście jest zaletą z punktu widzenia tworzenia się bardziej złożonych architektur molekularnych poprzez dimeryzację, trimeryzację itd., ale niewątpliwie nie jest to zaletą w momencie gdy oczyszcza się same bloki budulcowe. Moim subiektywnym zdaniem najcenniejsze są wyniki zawarte w pierwszej publikacji, prezentującej ilościowe tworzenie się związków organicznych o architekturze klatki z wcześniej znanych (1) oraz nowych oryginalnych bloków budulcowych (2 i 3), będących tri-tiolami. Należy tu wyróżnić dwa kluczowe elementy. Po pierwsze, jest oczywiste, że reakcje pomiędzy dwoma cząsteczkami tri-tioli mogą potencjalnie biec w różnych kierunkach prowadząc m.in. do polimerów. Jednak w warunkach reakcji obserwuje się powstawanie cyklicznego dimeru z ilościową wydajnością. Równie istotne jest to, że bloki budulcowe są rozpuszczalne w wodzie co pozwala na przeprowadzenie tego procesu w wodzie.

Ciekawe jest to, że w niektórych przypadkach kondensacji mieszanej nie powstają produkty heterodimeryczne. Autor podsumowuje to stwierdzeniem: ‘Można tu więc zaobserwować strukturalne samosortowanie oparte na symetrii komponentów i różnicach w ich rozmiarze.’ Niewiele więcej jest też w oryginalnej publikacji. Oczekuję więc od doktoranta zaprezentowania jakiejś hipotezy w czasie obrony (dlaczego w nieobecności substratu 2 nie powstają produkty heterodimeryczne?). Ciekawą obserwacją jest zauważanie, że szybkość powstawania obu homodimerów jest w tym przypadku szybsza niż wtedy gdy użyte były te same pojedyncze tri-tiole. Obserwacja ta poparta jest analizą problemu. Oczywiście brak struktur krystalograficznych



pozostawia pewien niedosyt, ale publikacja zawiera obliczenia kwantowomechaniczne pokazujące trójwymiarową budowę otrzymanych produktów.

W drugiej pracy doktorant zajął się badaniem możliwości kontroli produktów poprzez zmianę właściwości substratów oraz proporcji rozpuszczalników. W tym przypadku podstawą było równoległe tworzenie się wiązań disiarczkowych oraz hydrazydów. Oczywiście wymagało to zaawansowanych strukturalnie bloków budulcowych. Szczególnie interesujące, ale nie do końca wyjaśnione są zależności efektywności tworzenia się związków o geometrii klatki od typu i proporcji rozpuszczalników. W czasie obrony, w miarę możliwości doktorant powinien przedstawić tu jakąś hipotezę. Czy chodzi tylko o ko-rozpuszczalność obu substratów?

Jako syntetyk zawsze doceniam opracowanie nowych metod syntetycznych, nawet jeśli samo innowacja wydaje się być mała. W wielu przypadkach „diabeł tkwi w szczegółach” i zmiana warunków prowadzenia reakcji w taki sposób by znany już wcześniej proces przebiegał z większymi wydajnościami a oczyszczanie było łatwiejsze jest konkretnym osiągnięciem, które może przełożyć się na popularność danego bloku budulcowego w syntezie organicznej. W tym kontekście opracowanie nowych warunków reakcji syntezy bis-imidów z bezwodnika piromelitowego, dibezwodnika kwasu bifenyloctetkarboksylowego i dibezwodnika 3,3',4,4'-benzofenonotetkarboksylowego jest cenne z praktycznego punktu widzenia. Jednak jednocześnie trzeba tu podkreślić, że same warunki prowadzenia reakcji w urządzeniu mikrofalowym nieco odbiegają od tych opublikowanych w cytowanych pracach (*J. Org. Chem.* 2006, 71, 7063 oraz *J. Org. Chem.* 2011, 76, 3338). Nowym elementem jest dodatek DMAP-u jako zasady. Z punktu widzenia mechanizmu reakcji bezwodników z aminami obecność zasady nie jest potrzebna. Jak sądzę rolą DMAP-u jest raczej aktywacja bezwodnika (kation acylopirydyniowy) a nie funkcja zasady jako takiej. Jestem ciekaw co doktorant o tym myśli.

W pracy D4 doktorant odkrył i dokładnie przeanalizował częściową hydrolizę imidów w warunkach tworzenia się struktur klatkowych. Nie mam zastrzeżeń do wkładu doktoranta w prace D1-D4, na podstawie załączonych oświadczeń.

Oczywiście w tego typu tematyce praca badacza nie sprowadza się tylko do samej syntezy. Równie cenne jest zbadanie jak dochodzi do selektywnej syntezy danych produktów, jaką mają strukturę przestrzenną oraz jakie mają właściwości fizykochemiczne. W tym kontekście warto zauważyć, że aż w dwóch spośród czterech prac pojawiają się właściwości fluorescencyjne. Szczególnie ciekawe, choć też nieco wtórne (*Chem. Eur. J.* 2017, 23, 18010) jest zauważenie silniejszej fluorescencji, ze względu na zahamowaną rotację podstawników fenylowych, dla związku



klatkowego składającego się z dwóch jednostek tetraaldehydu będącego pochodną tetrafenylotenu.

W tej części rozprawy nie ma znalazłem zasadniczych błędów. Błędem mniejszego kalibru, ale wartym wspomnienia jest używanie sformułowania 'pod wysokim ciśnieniem' dla reakcji prowadzonej w zwykłej tubie. Warto tu zauważyć że sformułowanie 'wysokie ciśnienie' w kontekście syntezy organicznej oznacza przynajmniej 1,000 MPa.

Sformułowanie 'Glutation w formie zredukowanej (GSSG) zawierającej wiązanie disulfidowe...' jest błędne (str. 20).

Podsumowując, czytając 'przewodnik' oraz publikacje, ma się odczucie, że nie jest to rewolucyjna rozprawa doktorska, która wyznaczyłaby nowe kierunki rozwoju dla dynamicznej chemii kombinatorycznej. Zmiany w strukturze substratów pozostają w obrębie pewnej, wąskiej grupy substancji organicznej. To samo dotyczy typu użytych wiązań chemicznych.

Do największych osiągnięć pracy zaliczam: (1) otrzymanie rozpuszczalnych w wodzie związków klatkowych opartych na wielokrotnych wiązaniach S-S; (2) zbadanie zależności efektywności tworzenia się związków o budowie klatki od typu rozpuszczalnika użytego do reakcji.

Otrzymane przez doktoranta rezultaty są rozwinięciem prac prowadzonych wcześniej w różnych zespołach naukowych na świecie. Patrząc szerzej rozprawa ta, jako typowa praca dotycząca dynamicznej chemii kombinatorycznej obejmuje nie tylko syntezę ale i zbadanie właściwości fizykochemicznych. Jest to zgodne ze współczesnymi trendami w tej dziedzinie i należy to uznać za zaletę tej dysertacji.

Przytoczone powyżej uwagi krytyczne nie umniejszają mojej dobrej opinii o przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej.

Podsumowując, recenzowana rozprawa doktorska prezentuje interesujący materiał badawczy i spełnia wymagania ustawowe a w szczególności odpowiada wymaganiom określonym w art. 179 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. poz. 1669) i wnoszę o dopuszczenie jej autora mgr. Marcina Konopkę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.