

Wrocław, 21 marca 2022

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr. Marcina Konopki
pt. „Synteza i analiza nowych molekularnych układów makrocyklicznych
i klatkowych zawierających odwracalne wiązania disulfidowe”

Powierzona do recenzji rozprawa doktorska pana mgr. Marcina Konopki została wykonana pod opieką merytoryczną pana prof. dr. hab. Artura Stefankiewicza w Laboratorium Nanostruktur Funkcjonalnych na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Grupa badawcza kierowana przez Promotora doktoratu, pana prof. dr. hab. Artura Stefankiewicza, od lat z doskonałym powodzeniem zajmuje się wykorzystaniem metod chemii supramolekularnej do konstrukcji niezwykle złożonych architektur cząsteczkowych cechujących się nie tylko ewidentnymi walorami estetycznymi, ale przede wszystkim nietrywialną reaktywnością przekładającą się na zastosowania w obszarach rozpościerających się od rozpoznawania molekularnego, poprzez katalizę, a na chemii materiałów skończywszy.

Jednym z podstawowych narzędzi syntetycznych wykorzystywanych przez chemików pracujących w obszarze chemii supramolekularnej, cieszącym się w ostatnich latach niezwykle powodzeniem, jest tzw. dynamiczna chemia kowalencyjna (DCC). Ta metoda syntezy wykorzystuje przebiegające w sposób odwracalny w warunkach równowagi termodynamicznej reakcje, eliminując typowe dla większości kontrolowanych kinetycznie przemian organicznych, „błędy” prowadzące do produktów niepożądanych. To niezwykle ciekawe podejście metodologiczne pozwala na otrzymywanie różnorodnych produktów takich jak makrocykle, układy klatkowe czy cząsteczki o nietrywialnych topologiach, np. węzły i sploty molekularne.

Z szeregu rozmaitych reakcji organicznych, które mogą zostać wykorzystane do otrzymywania dynamicznych bibliotek kombinatorycznych w podejściu opartym o DCC, Autor niniejszej rozprawy zdecydował się wykorzystać reaktywność tioli zdolnych do tworzenia ugrupowania disulfidowego. Wybór ten jest w pełni uzasadniony nie tylko z perspektywy chemii syntetycznej. Zrozumienie i opanowanie reakcji prowadzących do produktów zawierających mostki dwusiarczkowe ma fundamentalne znaczenie dla zrozumienia rozmaitych przemian biochemicznych przebiegających w organizmach żywych. Tworzenie wiązania



dr hab. Bartosz Szyszko
Zespół Organicznej Chemii Supramolekularnej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: bartosz.szyszko@uwr.edu.pl
www.bszyszko.pl

disulfidowego na wpływ na proces formowania się struktur białkowych i regulowanie fizjologicznego potencjału redoks. Reaktywność cyklicznego ugrupowania disiarczkowego w lipoamidzie jest jednym z kluczowych etapów szklaku metabolicznego przemian pirogronionanu do acetylo-CoA.

Praca doktorska mgr. Marcina Konopki została przygotowana w formie zbieżnego tematycznie cyklu artykułów oryginalnych, na który składają się cztery prace opublikowane w czasopismach z listy JCR. Wszystkie artykuły ukazały się w bardzo dobrych czasopismach, m. in. *Journal of Materials Chemistry C* (IF 7,4) czy *Scientific Reports* (IF 4,4). Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF czterech prac wynosi 20,3, co odpowiada średniej wartości 5,1 na artykuł. Sam fakt umieszczenia artykułów Doktoranta w bardzo dobrych czasopismach potwierdza, że prace przeszły przez wymagający proces recenzencki, i wskazuje na bardzo wysoki poziom merytoryczny przedłożonej do oceny rozprawy.

Struktura przedstawionego do oceny opracowania jest klasyczna dla tej formy rozprawy. Tekst liczy 61 stron, na które składa się Wprowadzenie w tematykę (16 stron), Cel i uzasadnienie badań (2 strony), Omówienie najważniejszych wyników (24 strony), Podsumowanie (2 strony) oraz liczący 95 pozycji Wykaz źródeł literaturowych. Opracowanie uzupełniają Streszczenia pracy w języku polskim i angielskim, Ankieta dorobku naukowego oraz Wykaz stosowanych skrótów i symboli. Do tekstu dołączono kopie opublikowanych artykułów wraz z materiałami uzupełniającymi. Przyjęta przez Autora forma przygotowania opracowania jest uzasadniona i wskazuje, że Doktorant bardzo dobrze opanował zasady konstruowania tekstów o charakterze naukowym.

Autoreferat otwiera Wprowadzenie, w którym mgr Konopka dokonał syntetycznego podsumowania wszystkich najważniejszych dla dalszej lektury zagadnień związanych z obszarem tematycznym rozprawy. W tej części tekstu Autor zawarł podstawowe informacje na temat dynamicznej chemii kombinatorycznej i kowalencyjnej, podsumował wymogi, które muszą spełniać związki prekursorowe dla architektur supramolekularnych, opisał sposoby modyfikacji składu bibliotek kombinatorycznych, a także przedstawił krótką charakterystykę układów multidynamicznych. Pozostała część rozdziału, co zrozumiałe z uwagi na tematykę doktoratu, poświęcona została różnym aspektom dynamicznej chemii kowalencyjnej układów disulfidowych.

Dobór treści opisanych w rozdziale wprowadzającym jest prawidłowy i pozwala czytelnikowi na przyswojenie podstawowych terminów, kluczowych z punktu widzenia tematyki rozprawy. Wybór opisanych w literaturze przykładów dynamicznych układów disulfidowych został dokonany rzetelnie, ze wskazaniem liderujących w tym



dr hab. Bartosz Szyszko
Zespół Organicznej Chemii Supramolekularnej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: bartosz.szyszko@uwr.edu.pl
www.bszyszko.pl

obszarze grup badawczych, a większość cytowanych prac to artykuły opublikowane w ostatnich kilku latach. Wskazuje to na bardzo dobre merytorycznie przygotowanie Doktoranta w obszarze tematycznym rozprawy. Jedynym mankamentem tej części pracy jest jej przesadna lapidarność, choć ten akurat zarzut Autor pracy może sobie poczytać za komplement bowiem tekst Wprowadzenia jest na tyle interesujący, że po zakończeniu jego lektury pozostaje pewien niedosyt.

Po wprowadzeniu czytelnika w tematykę rozprawy Autor przechodzi do zwięzłego określenia celu podjętych przez siebie badań, za który uznaje „syntezę i analizę nowych dynamicznych układów makrocyclicznych i klatkowych zawierających odwracalne wiązanie disulfidowe”, wskazując jednocześnie, że interesować go szczególnie będą układy cechujące się wysoką stabilnością i rozpuszczalnością w wodzie lub, jak pokazuje dalsza część rozprawy, w układach rozpuszczalników, w których woda stanowi dominujący składnik. Warunek ten jest uzasadniony i zrozumiały biorąc pod uwagę nie tylko naturę chemiczną syntezowanych przez Autora układów, ale także ich potencjalne zastosowanie w chemii gość-gospodarz. Każdy chemik, który zajmuje się chemią supramolekularną wie, że układy rozpuszczalne w wodzie mają szanse charakteryzować się większym powinowactwem wobec niepolarnych, hydrofobowych cząsteczek-gości ze względu na efekt hydrofobowy, a dobra rozpuszczalność w wodzie jest właściwością kluczową w kontekście wykorzystania klatek w charakterze molekularnych kapsuł dla związków bioaktywnych, zdolnych do transportu ładunku w warunkach fizjologicznych lub okotofizjologicznych.

Zasadnicza część pracy dotyczy wyników przeprowadzonych przez Autora badań, a otwiera ją podrozdział poświęcony zagadnieniu samosortowania klatek disulfidowych zbudowanych z paneli aromatycznych sfunkcjonalizowanych resztami L-cysteiny (D1). Celem przyświecającym Autorowi na tym etapie realizacji projektu, było opracowanie wydajnej metody syntezy homo- i heterodimerycznych klatek zawierających mostki dwusiarczkowe. W charakterze subkomponentów zdecydował się on wykorzystać triamidy L-cysteiny oraz trzech kwasów trikarboksylowych dobranych w taki sposób, aby odpowiednio modulować średnicę cząsteczki. Tak zaprojektowane prekursorzy tiolowe poddano reakcjom, w efekcie których dochodziło do utlenienia fragmentu cysteinowego w substracie do cystynowego obecnego w produktach. W rezultacie, zależnie od dobranych reagentów, otrzymywano klatki lub mieszaniny klatek. Dowiedziono, że w badanym układzie dochodzi do strukturalnego samosortowania, co wynika z faktu, że nie wszystkie kombinacje substratów są geometrycznie kompatybilne. Wszystkie otrzymane produkty wydzielono z wykorzystaniem chromatografii HPLC i scharakteryzowano



dr hab. Bartosz Szyszko
 Zespół Organicznej Chemii Supramolekularnej
 ul. F. Joliot-Curie 14
 50-383 Wrocław
 e-mail: bartosz.szyszko@uwr.edu.pl
www.bsyszko.pl

z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. W oparciu o badania kinetyczne zaproponowano także mechanizm badanych przemian. W tym kontekście ciekawi mnie czy Autor podjął próbę śledzenia mechanizmu reakcji z wykorzystaniem innych metod, np. spektroskopii NMR? Badania opisane w pracy uzupełniono o analizę modeli uzyskanych z obliczeń DFT, które pozwoliły na zaproponowanie geometrii badanych układów i określenie ich parametrów geometrycznych. W toku badań wykazano również, że dodanie do roztworu jednej z klatek azotanu(V) lantanu(III) prowadzi do powstania nierozpuszczalnego w wodzie (czy w innych rozpuszczalnikach również?) materiału, charakteryzującego się właściwościami emisyjnymi.

Powyżej przytoczone badania jednoznacznie wskazują na znaczny kunszt syntetyczny Doktoranta oraz bardzo dobre opanowanie w technikach separacji i charakteryzacji związków organicznych. Osobiście za szczególnie interesujące układy uznaję klatki zawierające motyw trifenyloaminy. Czy Autor rozważał zbadanie właściwości redoks tych układów? Perspektywa otrzymania klatek zawierających motywy rodnikowe wydaje się intrygująca...

Druga z prac cyklu (D2) poświęcona jest zagadnieniu ukierunkowanej funkcjonalizacji bloków budulcowych klatek disulfidowych w taki sposób, aby kontrolować ich rozpuszczalność w mediach reakcyjnych. W toku prac zaprojektowano i otrzymano dwa hydrazydy zawierające ugrupowanie cysteinowe i sfunkcjonalizowane grupą amidową o charakterze hydrofilowym i hydrofobowym. Oba związki poddano następnie reakcjom z tetraaldehydem zawierającym ugrupowanie tetrafenyletylenu w warunkach umożliwiających powstawanie wiązania disulfidowego (DMSO:H₂O-96/4, powietrze). W obu przypadkach zaobserwowano selektywne tworzenie się dimerycznych układów klatkowych. Następnie reakcje powtarzano modyfikując skład medium reakcyjnego poprzez zwiększenie ilości wody lub chloroformu i dowiedziono, że układy sfunkcjonalizowane łańcuchami polarnymi można otrzymywać w układzie rozpuszczalników z dominującym udziałem wody (DEG-L-Cys-Hyd), a te o łańcuchu hydrofobowym ze znaczącym udziałem chloroformu (EH-L-Cys-Hyd). Wszystkie otrzymane klatki zostały scharakteryzowane metodami NMR i MS, a także z wykorzystaniem spektroskopii fluorescencyjnej. Stwierdzono również, że związki powstają w postaci mieszaniny izomerów *cis-/trans-* na wiązaniu iminowym. Czy próbowano szacować (w oparciu o metody obliczeniowe) różnice energii pomiędzy izomerami?

Praca D3 jest poświęcona preparatyce związków prekursorowych do konstrukcji dynamicznych bibliotek, w tym przypadku syntezie mikrofalowej diimidów zawierających ugrupowania α-aminokwasowe. Autor rozprawy



dr hab. Bartosz Szyszko
Zespół Organicznej Chemii Supramolekularnej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: bartosz.szyszko@uwr.edu.pl
www.bszyszko.pl

zaprojektował i otrzymał serię nowych związków, których rdzenie oparte są o motywy dibezwodników piromelitowego (PMA), dibezwodnika kwasu [1,1'-bifenylo]-3,3',4,4'-tetrakarboksyłowego (BPDA) oraz dibezwodnika 3,3',4,4'-benzofenonetetrakarboksyłowego (BTDA). W toku badań wymienione wyżej bezwodniki poddawano reakcjom z L-aminokwasami otrzymując z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami serię piętnastu produktów. Ponadto wykazano, że przy zastosowaniu zaproponowanych przez Autora warunków reakcji nie obserwuje się racemizacji na centrum stereogenicznym aminokwasu. Bez wątplenia nowa metoda syntezy stanowi użyteczne rozszerzenie dotychczas opisanych w literaturze sposobów otrzymywania diimidów.

Bazując na rezultatach opisanych w pracy D3 Doktorant zdecydował się wykorzystać w kreatywny sposób jeden z otrzymanych diimidów jako blok budulcowy do konstrukcji dynamicznej biblioteki makrocykli zawierających mostki disulfidowe (D4). Opisane podejście można uznać za nieszablonowe, bowiem komponenty do konstrukcji biblioteki kombinatorycznej są w tym przypadku wytwarzane *in situ* z prefunkcjonalizowanych substratów. Doktorant odkrył, że diimid BPDI-Cys zawierający w swojej cząsteczce dwie reszty cysteinowe ulega w określonych warunkach selektywnej hydrolizie, przekształcając się w nowy związek prekursorowy dla makrocykli, zawierający grupy karboksylowe i amidowe, a zatem dwa dodatkowe motywy zdolne do tworzenia wiązań wodorowych. Interesującą kwestią jest selektywność hydrolitycznego otwarcia imidu – czy Doktorant podjął próby wyjaśnienia tej selektywności? Gdy wspomniany powyżej blok budulcowy poddano utlenianiu przy pH 8,5 roztworu uzyskano dwa nowe, interesujące makrocykle zawierające ugrupowania hydrazydowe. Dalsza modyfikacja warunków reakcji pozwoliła na osiągnięcie kontroli nad dystrybucją produktów i otrzymanie di-, tri- i tetramerycznych produktów makrocyklicznych. Niezwykle ważnym i ciekawym elementem badań były podjęte przez Autora próby wyjaśnienia mechanizmu formowania się poszczególnych produktów.

Mimo bardzo dobrego poziomu edytorskiego dysertacji, Autorowi nie udało się uniknąć drobnych usterek, skrótów myślowych i lapsusów językowych. Choć ich obecność nie wpływa na moją bardzo wysoką ocenę pracy, z obowiązku przytaczam niektóre z nich:

nr strony	fragment tekstu
14	DMSO-d ₆
17	że zachodzi pomiędzy nimi zasada tzw. klucza-zamka
18	6-krotne wykorzystanie wyrazu „poprzez” w jednym zdaniu
21	[...], które w wyniku reakcji przegrupowują się wg atomów siarki



dr hab. Bartosz Szyszko
Zespół Organicznej Chemii Supramolekularnej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: bartosz.szyszko@uwr.edu.pl
www.bsyszko.pl

- 29 [...] lub na zewnątrz ich ogólnej struktury
- 32 [...] swoje unikatowe właściwości takie jak stabilność, rozpuszczalność...
- 34 Został on zidentyfikowany przez widma masowe jako monoprotonowany kation o masie dwukrotnie większej niż substrat, pomniejszony o masę 6 atomów wodoru odpowiadających tym utraconym podczas formowania trzech wiązań disulfidowych.
- 36 wszystkie aromatyczne atomy wodoru [...]
- 44 w strukturze klatki; Doktorant nadużywa wyrazu struktura używając go w różnych częściach tekstu w zastępstwie określeń takich jak „cząsteczka”, „geometria” czy „konformacja”
- 49 [...] w dedykowanej probówce ciśnieniowej...
- 49 [...] przez filtrację próżniową
- 50 Zapewnia refluks wrzącego rozpuszczalnika
- 53 [...] produkt, który został zidentyfikowany przez ESI-MS jako monoprotonowany kation $[M+H]^+$
- 55 Widmo 1H NMR [...] wskazuje na utratę symetrii produktów trimerycznych i tetramerycznych
- 55 subtelne sprzężenia sygnałów

Podkreślam równocześnie, że obecność usterek edytorskich w tekście tej długości jest nieunikniona i w żadnej mierze nie wpływa na moje bardzo wysokie zdanie na temat recenzowanej dysertacji. Podejrzewam również, że autor niniejszej recenzji również nie był w stanie uniknąć w jej tekście usterek, co zapewne uświadomi sobie już po jej wystaniu.

Pan mgr Marcin Konopka, mimo młodego wieku, zdołał już zbudować imponujące portfolio dokonań naukowych. Poza wymienionymi czterema artykułami w bardzo dobrych czasopismach o międzynarodowym obiegu, Doktorant ma w swoim dossier dwa staże naukowe (łącznie 11 miesięcy) oraz wystąpienia na dwóch międzynarodowych i dwóch polskich konferencjach naukowych. Zaangażowanie i dorobek naukowy pana mgr. Konopki zostały także docenione i nagrodzone stypendiami Rektora UAM, oraz nagrodą za najlepszą prezentację ustną podczas Łódzkiego Sympozjum Doktorantów Chemii. Doktorant zaangażowany był w charakterze wykonawcy w trzech prowadzonych przez Promotora projektach badawczych. Wszystkie wymienione wyżej osiągnięcia składają się na obraz pana mgr. Konopki jako aktywnego, kompetentnego i zaangażowanego w pracę młodego naukowca.



dr hab. Bartosz Szyszko
Zespół Organicznej Chemii Supramolekularnej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: bartosz.szyszko@uwr.edu.pl
www.bszyszko.pl

Nie mam żadnych wątpliwości, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr. Marcina Konopki wypełnia wszelkie wymogi stawiane pracom składanym przez osoby ubiegające się o stopień naukowy doktora nauk chemicznych,

a określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. „O stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” oraz §5 ust. 1 „Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków prowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora” (Dz. U. z 2018 r. poz. 261) oraz na podstawie art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. „Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2018 r. poz 1669). Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Dyscypliny Naukowej UAM o dopuszczenie pana mgr. Marcina Konopki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Podsumowując, pracę doktorską mgr. Marcina Konopki uznaję za bardzo dobrą, bez wątplenia zachowującą wysokie standardy, które swoim współpracownikom przekazuje Promotor pracy prof. dr hab. Artur Stefankiewicz. Recenzowana dysertacja przedstawia, bez cienia wątpliwości, dużą wartość merytoryczną, a opisane w niej wyniki noszą wyraźne znamiona nowości naukowej. Biorąc pod uwagę zarówno liczbę prac umieszczonych w bardzo dobrych czasopiśmie, jak również zaangażowanie Doktoranta w pracę naukową i konsekwentne budowanie swojego naukowego portfolio, z przekonaniem przedkładam do rozważenia Radzie Dyscypliny Naukowej UAM wnioski o wyróżnienie rozprawy. Samemu zaś Doktorantowi gratuluję uzyskanych rezultatów i przesyłam życzenia dalszych sukcesów w karierze zawodowej!

Z wyrazami szacunku

