

Prof. dr hab. Jerzy Lisowski

Wrocław 15. 05.2023

jerzy.lisowski@chem.uni.wroc.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Mikołaja Zgorzelaka pt.

Chiralne poliiminowe makrocykle zawierające fragment antracenu

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa została wykonana w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu pod opieką promotora prof. dr hab. Marcina Kwita i promotora pomocniczego dr Jakuba Grajewskiego. Wyniki zaprezentowane w tej rozprawie doktorskiej dotyczą zwartej tematyki i dobrze określonego celu badawczego, jakim było otrzymanie i scharakteryzowanie nowych makrocykli wywodzących się z czystego enancjomerycznie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i rozbudowanych liniowych dialdehydów zawierających fragmenty antracenu. Były to nie tylko makrocykle poliiminowe, tak jak wskazuje tytuł rozprawy, ale także wywodzące się z nich analogiczne makrocykle poliaminowe. Tematyka tej rozprawy wiąże się z szerszym nurtem badawczym związanym z syntezą niezwykle eleganckich chiralnych makrocykli, w szczególności imin typu [3+3]. Nurt ten był zapoczątkowany w grupie prof. Jacka Gawrońskiego i jest z powodzeniem kontynuowany przez jego uczniów, w szczególności promotora tej pracy doktorskiej. Oprócz syntezy nowych związków makrocyklicznych zawierających fragmenty antracenu ważnym celem pracy było otrzymywanie pochodnych endonadtlenkowych tych makrocykli w kontekście generowania tlenu singletowego. To co wyróżnia badania autora w ramach szerszych badań makrocykli iminowych i aminowych to rozmiary cząsteczek opisanych przez niego związków w pełni zasługujących na miano gigantocykli.

Licząca 200 stron rozprawa doktorska mgr Mikołaja Zgorzelaka posiada typowy układ, którego trzon stanowią rozdziały „Wstęp literaturowy”, „Dyskusja Wyników” i „Część eksperymentalna”. Praca napisana jest z nielicznymi wyjątkami poprawnym językiem, a drobne błędy redakcyjne są nieliczne i nie ma potrzeby ich tutaj przytaczać. Pomo swojej objętości, która oddaje ilość otrzymanych nowych wyników naukowych, rozprawa jest napisana zwięźle, jest ona także ładnie ilustrowana odpowiednimi strukturami i wybranymi danymi spektroskopowymi.

Dobrze dobrany wstęp literaturowy omawia dotychczasowe osiągnięcia związane z kilkoma różnorodnymi aspektami prowadzonych badań. Aspekty te to chemia makrocykli ze

szczególnym uwzględnieniem imin wywodzących się z *trans*-1,2-diaminocykloheksanu, chemia endonadtlenków i tlenu singletowego, chemia antracenu oraz wywodzących się od niego makrocykli. Te rozległe zagadnienia zostały omówione w sposób raczej skondensowany ale kompetentny, mam jednak do tego rozdziału drobne uwagi. Po pierwsze, rysunek 3 na podstawie pracy przeglądowej Stanga odnosi się w oryginale do związków koordynacyjnych metali typu metalamakrocykli, a nie do predyspozycji geometrycznych substratów w syntezie makrocykli. Zgadzam się jednak z zastosowaniem tej ogólnej koncepcji w przypadku makrocyklicznych związków organicznych zbudowanych z bardzo sztywnych jednostek budulcowych. Po drugie brakuje mi w spisie literatury nieco starszej pracy bardzo ściśle związanej z tematyką rozprawy i wstępem literaturowym – publikacji N. Kuhnerta z *Tetrahedron: Assymetry*, 13 (2002) 123-128, ponadto odnośnik 77 powinien być wspomniany już we wstępie literaturowym a nie tylko w dyskusji wyników.

Dyskusję wyników naukowych otrzymanych przez autora w ramach doktoratu stanowią rozdziały 12 – 15. Rozdział 12 opisuje ulepszoną syntezę makrocyklu [3+3], którego bok stanowi połączenie dwóch pierścienie fenyłowych i centralnego fragmentu 9,10-podstawionego antracenu, a także syntezę i charakterystykę analogicznej makrocyklicznej pochodnej aminowej. W szczególności osiągnięciem opisanym w tym rozdziale jest określenie tendencji tych makrocykli do tworzenia trwałych triendonadtlenków pod wpływem naświetlania. Co ważne, pochodne tego typu są zdolne do uwalniania tlenu singletowego po naświetlenie światłem ultrafioletowym o odpowiedniej długości.

Rozdział 13 opisuje ciekawe produkty kondensacji (*1R, 2R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu z liniowym dialdehydem analogicznym do aldehydu z rozdziału 12, posiadającym jednak dodatkowe podstawniki *tert*-butylowe. Pomysłem autora było tutaj sprawdzenie wpływu tych podstawników jako zawady sterycznej powodującej sfłoczenie w centrum powstających makrocykli iminowych. Rzeczywiście wpływ tych podstawników spowodował, że w reakcji kondensacji tworzył się nie tylko „typowy” makrocykl [3+3]-155 ale także pozostający w nim w równowadze znacznie rzadszy makrocykl typu [4+4]-155. Za szczególnie ciekawy rezultat uważam selektywne przesunięcie równowagi tworzenia makrocykli 155 w kierunku produktu [4+4] poprzez zastosowanie *p*-ksylenu. Mgr Mikołaj Zgorzelak wykazał na podstawie szczegółowych badań kontrolnych z użyciem różnych rozpuszczalników, że efekt ten związany jest przede wszystkim z templatującym efektem cząsteczek rozpuszczalnika, a nie tylko z efektami związanymi z rozpuszczalnością i temperaturą prowadzenia reakcji kondensacji.

Znaczna część wyników opisanych w rozdziałach 12 i 13 została już pozytywnie oceniona przez recenzentów dwóch prac opublikowanych w renomowanych czasopismach

ChemPlusChem i Chem. Commun. Jestem przekonany, że pozostała część tego materiału, zwłaszcza synteza i charakterystyka amin typu [4+4] może być podstawą kolejnych publikacji, podobnie jak makrocykle opisane w kolejnym rozdziale 14. W rozdziale tym opisane są syntezy makrocykli analogicznych do tych z rozdziału 13. Tym razem jednak jako substratu nie użyto rozbudowanego aldehydu liniowego, ale analogicznego dialdehydu z grupami aldehydowymi w pozycjach meta.

Jestem również przekonany, że wyniki dotyczące jeszcze większych makrocykli opisanych w rozdziale 15 staną się podstawą (po uzupełnieniu pewnych danych) kolejnych ambitnych publikacji. W rozdziale tym autor opisał syntezę i charakterystyką produktów cyklizacji nowych rozbudowanych dialdehydów z (1*R*, 2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanem. W produktach tych bok otrzymanych makrocykli o strukturze odpowiadającej trójkątowi lub kwadratowi został jeszcze bardziej wydłużony i odpowiada sztywnej jednostce składającej się z trzech pierścieni fenylowych i dwóch fragmentów 9,10-podstawionego antracenu. Otrzymane nowe makrocykle opisane w tym rozdziale są naprawdę imponujących rozmiarów i autor wkracza tutaj w tak modną ostatnio sferę rozmiarów nano. Dla przykładu wymodelowana przez niego teoretyczna struktura jednego z produktów typu [4+4] wskazuje na rozmiary makrocyklicznej cząsteczki rzędu 3 nanometrów. Pomimo, że związki opisane w tym rozdziale nie są tak dobrze scharakteryzowane jak związki z poprzednich rozdziałów rozprawy, to jestem pod wrażeniem postawienia sobie za ambitny cel otrzymania tak dużych cząsteczek. Moim zdaniem są to ciekawe związki nie tylko z poznawczego ale również z estetycznego punktu widzenia, co można podsumować stwierdzeniem, że duże jest piękne. Tak duże rozmiary mogą potencjalnie prowadzić do nowych ciekawych właściwości, na przykład być może w przyszłości uda się uzyskać w oparciu o te cząsteczki materiały porowate o bardzo dużych kanałach. Z drugiej strony synteza coraz to większych cząsteczek może się wiązać z problemami związanymi z ich rozpuszczalnością i oczyszczeniem a także z trudniejszą krystalizacją i charakterystyką spektroskopową.

Ważną częścią opisanych wyników jest nie tylko synteza i charakterystyka związków makrocyklicznych ale także charakterystyka ich prekursorów. Mgr Mikołaj Zgorzelak opisał w swojej pracy nowe otrzymane przez siebie poliaromatyczne dialdehydy będące substratami do syntezy makrocyklicznych imin. Wieloetapowa synteza tych prekursorów była dość złożona, ponadto autor scharakteryzował ich struktury w oparciu o spektroskopię NMR i modelowanie teoretycznie, oraz scharakteryzował ich tendencje do tworzenia endonadtlenków jak również występowanie rotamerów dla tych związków.

Mam kilka uwag, dodatkowych pytań i sugestii dotyczących dyskusji wyników:

- 1) Opis widm NMR i symetrii makrocyklu 147 nie jest do końca ścisły. Podział na sygnały główne i sygnały dodatkowe NMR w stosunku intensywności 5:1 tłumaczony jest tutaj prawdopodobną deformacją tylko jednego z wiązań iminowych. Tłumaczenie takie sugeruje, że 1/6 cząsteczki makrocyklu 147 (związana ze zdeformowanym wiązaniem iminowym) różni się od pozostałej części makrocyklu, czyli 5/6 cząsteczki. Jak zauważa autor, związek 147 nie posiada wysokiej symetrii D_3 , jednak deformacja tylko jednego wiązania iminowego obniżałaby symetrię do C_1 . Ze względu na taką symetrię poszczególne analogiczne pozycje w „większościowej” części tego makrocyklu nie są równocenne i powinno obserwować się znacznie więcej sygnałów NMR. Wskazana interpretacja widm NMR wymaga więc dodatkowego założenia, że sygnały główne są w istocie nałożonymi sygnałami nierównocennych pozycji o praktycznie identycznych wartościach przesunięcia chemicznego. Z zagadnieniem tym powiązana jest także konstatacja dotycząca deformacji cząsteczki 147 obserwowanej w strukturze krystalicznej tego związku. Powstaje pytanie, czy deformacja tego typu może efektywnie uśredniać się w roztworze w skali czasowej eksperymentu NMR, czy też nieco zdeformowana struktura tego makrocyklu jest sztywna i nie pozwala na zmiany konformacyjne. Podobna interpretacja dotycząca występowania sygnałów „mniejszościowych” i sygnałów głównych o stosunku intensywności 1:5 na widmie mieszaniny rotamerów makrocyklicznego triendonadtlenku 148 jest prawidłowa tylko przy dodatkowym założeniu pokrywania się znacznej części sygnałów NMR dla rotamerów *syn* i *anti* tego związku.
- 2) W odniesieniu do procesu równowagowania makrocykli 155 typu [3+3] i [4+4] w deuterowanym chloroformie hamowanej zasadami mam pytanie czy nie wystarczy tutaj oczyszczenie i odkwaszenie handlowego rozpuszczalnika, często zawierającego ślady HCl.
- 3) Dla makrocykla [4+4]-155 złożone multiplety przypisywano na podstawie stałych sprzężeń, pewniejszą metodą byłyby przypisanie na podstawie widma COSY. Podobnie 2-wymiarowe widma NMR pozwoliłyby lepiej scharakteryzować także inne produkty opisane w tej rozprawie, takie jak mieszaniny makrocykli 160 czy też amina makrocykliczna 169.
- 4) W odniesieniu do widm temperaturowych NMR sprotonowanego makrocykla 156 mam pytanie dotyczące odwracalności obserwowanych zmian (tzn. czy mierzono tylko widma NMR wraz ze wzrostem temperatury, czy także widma w procesie chłodzenia, albo przynajmniej widmo kontrolne w temp. pokojowej.)

- 5) Czy dla gigantocykli 164, 168 i 169 uzyskano dane na podstawie spektrometrii mas ?
- 6) Co do mieszaniny amin makrocyklicznych [3+3] i [4+4] można ewentualnie spróbować rozdziału w oparciu o chromatografię żelową GPC.
- 7) Co do dyskusji rozpuszczalności opisaney na stronie 129, to nie jestem pewien, czy autorowi rzeczywiście chodziło o określenie „liofilowego charakteru”. Z kontekstu wynika, że chodzi o fragmenty węglowodorowe cząsteczki, zwłaszcza pierścienie aromatyczne i rozpuszczalniki takie jak DMSO czy DMF. W tym wypadku powinno być raczej użyte określenie „liofobowego” ewentualnie „lipofilowego”.

Powyższe drobne uwagi nie umniejszają mojej ogólnej bardzo pozytywnej oceny przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej. Na podstawie tej pracy można stwierdzić, że Pan mgr Mikołaj Zgorzelak wykazał się umiejętnością planowania badań i umiejętnością wyciągania wniosków na podstawie przeprowadzonych eksperymentów. W swojej rozprawie doktorant wykazał także dobre opanowanie warsztatu eksperymentatorskiego. Przeprowadził on liczne i różnorodne syntezy związków organicznych oraz zastosował w swojej pracy różne techniki badawcze (NMR, dichroizm kołowy, fluorescencja, spektrometria mas) jak również wykonał modelowanie teoretyczne struktur otrzymanych związków metodami PM3 i PM6.

Podsumowując, przedstawioną rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko. Pan mgr Mikołaj Zgorzelak z sukcesem zrealizował zaplanowane cele badawcze i uzyskał bardzo ciekawe wyniki naukowe wnoszących istotny wkład do chemii związków makrocyklicznych. Autor rozprawy wykazał się także wysokim poziomem dojrzałości naukowej i znajomością literatury związanej z tematem doktoratu oraz dużymi umiejętnościami eksperymentatorskimi. Stwierdzam, że przesłana mi do recenzji praca doktorska mgr Mikołaja Zgorzelaka 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 kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Jerzy Lisowski