



Prof. dr hab. Artur R. Stefankiewicz

tel.: +48618291678

e-mail: ars@amu.edu.pl

Laboratorium Nanostruktur Funkcjonalnych

Poznań, dnia 31.05.2022r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

Makrocycliczne związki jonowe o strukturze filarowej – synteza, właściwości kompleksujące i katalityczne

mgr. Sandry Kosiorek

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Sandry Kosiorek została zrealizowana pod kierunkiem dr hab. Volodymyra Sashuka, prof. Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, dotyczy syntezy i wieloaspektowych badań makrocyclicznych układów supramolekularnych. Celem pracy doktorskiej było opracowanie metod syntezy nowych, permanentnie jonowych receptorów o strukturze makrocyclicznej oraz zbadanie efektywności otrzymanych architektur w tworzeniu kompleksów typu gość-gospodarz. Ponadto, celem pracy było opracowanie makrocycli bazujących na rdzeniu pillar[n]arenowym, sfunkcjonalizowanych grupami karboksylanowymi do zastosowań w katalizie supramolekularnej.

Chemia supramolekularna jonowych układów makrocyclicznych, pomimo już ponad 30 lat intensywnych badań realizowanych w wielu czołowych zespołach naukowych, nieustannie stawia przed naukowcami nowe, ambitne cele. Wynika to zarówno z coraz lepszego zrozumienia właściwości fizykochemicznych tych struktur ale również z opracowania nowych metodologii syntetycznych pozwalających na ich efektywne otrzymywanie. Pomimo iż, zsyntezowano i scharakteryzowano pokaźną ilość tego typu architektur, makrocycle posiadające permanentny ładunek elektryczny, są zdecydowanie mniej liczne a ich bardzo interesujące właściwości fizykochemiczne a w konsekwencji wieloaspektowe zastosowania sprawiają, iż nadal stanowią obiekt intensywnych badań wielu zespołów badawczych. Jeszcze większym wyzwaniem wydaje się być skuteczna aplikacja tego typu makrocyclicznych receptorów jonowych



Prof. dr hab. Artur R. Stefankiewicz

e-mail: ars@amu.edu.pl

tel.: +48618291678

Laboratorium Nanostruktur Funkcjonalnych

w dziedzinach takich jak kataliza czy nanochemia. Praca doktorska mgr. Sandry Kosiorek wpisuje się zatem bardzo dobrze w ciągle aktualnie panujący nurt badań w tej dziedzinie a przeprowadzone prace eksperymentalne były słusznie ukierunkowane na próbę rozwiązania powyższych problemów badawczych.

Praca ma klasyczny układ, liczy 201 stron, przy czym na część literaturową przeznaczono 67 stron, dyskusję badań własnych zamieszczono na 125 stronach, z których 64 zawiera procedury syntetyczne i analizę fizykochemiczną otrzymanych w trakcie badań związków. Tekst zamyka spis 175 odnośników cytowanej literatury.

Część literaturowa jest w założeniu podporządkowana wspomnianym powyżej zadaniom badawczym, składa się z 3 podrozdziałów i jednoznacznie wskazuje na bardzo dobrą znajomość literatury przez Doktorantkę z szeroko pojętej chemii jonowych związków makrocyclicznych. Szczegółowy opis poszczególnych części wstępu literaturowego przez recenzenta nie jest konieczny, gdyż nadrzędną rolą tej części pracy doktorskiej jest logiczne przedstawienie aktualnego stanu wiedzy, jak również jasne sprecyzowanie głównych wyzwań naukowych stojących przed badaczami zainteresowanymi daną tematyką. Uważam jednak, iż warto podkreślić umiejętne poszeregowanie poszczególnych podrozdziałów wstępu literaturowego od tych najbardziej ogólnych obejmujących podstawowe aspekty jonowych związków makrocyclicznych przez charakterystykę makrocycli powstałych ze związków obojętnych do opisu syntez i właściwości permanentnie jonowych struktur. Podsumowując, część literaturowa, napisana jest jasnym i zwięzłym językiem, stanowi bardzo dobre wprowadzenie czytelnika do realizowanej przez Doktorantkę problematyki badawczej.

Zasadniczą część rozprawy stanowi opis badań własnych Doktorantki. Ta część pracy poza krótkim wstępem podzielona jest na dwie główne sekcje. W pierwszej części programu badawczego Doktorantka skoncentrowała się na syntezie i badaniach właściwości katalitycznych receptorów jonowych otrzymanych przez funkcjonalizację makrocyclicznych pillar[5,6]arenów grupami karboksylowymi (łącznie dołączonych zostało 10 takich grup funkcyjnych). Procedury otrzymywania tej grupy karboksylowanych makrocycli były już opisane w literaturze. Doktorantka po niewielkiej adaptacji wcześniej opisanych protokołów syntetycznych z powodzeniem



powtórzyła reakcje syntezy dwóch makrocykli zbudowanych z pięciu (CPA5) i sześciu pierścieni aromatycznych (CPA6). Opisy przeprowadzonych syntez zostały dobrze i jasno przedstawione, jednak brakowało mi wyjaśnienia dość niskiej wydajności procesu O-alkilowania tj. reakcji pomiędzy bromooctanem etylu a aromatycznymi grupami hydroksylowymi pierścienia makrocykla. Być może podczas publicznej obrony Doktorantka będzie mogła odnieść się do tego aspektu. Podobnie sprawa ma się jeśli chodzi o wydajność otrzymania makrocyklicznego CPA6 w reakcji Friedla-Craftsa. Pomimo zastosowania templatującego rozpuszczalnika i obecności tylko jednego produktu makrocyklicznego wydajność tej reakcji wynosiła zaledwie ok. 20%. W tym miejscu chciałbym spytać Doktorantkę czy potrafiłaby wymienić czynniki, które mogłyby poprawić wydajność reakcji templatowanej makrocyklizacji w stosunku do prawdopodobnie powstałych produktów oligomerycznych. W pracy nie znalazłem informacji na ten temat. Natomiast nadrzędnym celem przyświecającym Autorce tej rozprawy było wykazanie efektywności katalitycznej dwóch otrzymanych jonowych makrocykli. Jako modelową reakcję wybrano hydrolizę hydrazonów co uargumentowano m.in. potencjalnym zastosowaniem tego procesu w celowanej terapii antynowotworowej. Powyższa argumentacja jest jak najbardziej uzasadniona jednak zastanawiam się dlaczego Autorka zdecydowała się akurat na reakcję hydrolizy hydrazonów a nie bardziej dynamicznych, a z pewnością niemniej ważnych imin czy chociażby acetylo-hydrazonów. Po otrzymaniu serii strukturalnie różnych hydrazonów Doktorantka przeszła do przeprowadzenia eksperymentów mających wykazać aktywność katalityczną otrzymanych makrocykli. W tym celu Autorka wykorzystwała cały wachlarz dostępnych technik analitycznych na czele z spektroskopią magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR, zarówno 1D jak i 2D) i izotermiczną kalorymetrią miareczkującą (ITC). Przy pomocy tej ostatniej techniki analitycznej Doktorantka nie tylko wyznaczyła wartości stałych kompleksowania (K), parametrów termodynamicznych czy stechiometrii tworzących się kompleksów ale również wartości ich stałych trwałości. W mojej ocenie właśnie od tych eksperymentów należało zacząć ten projekt a dopiero w kolejnym etapie przejść do pomiarów monitorowania przebiegu reakcji hydrolizy. Niemniej, dobrana przez Doktorantkę i jej Promotora metodologia, przeprowadzone eksperymenty, również te kontrolne zostały wykonane i opisane z



bardzo dużą starannością co finalnie pozwoliło wyciągnąć następujące wnioski. Oba otrzymane karboksylowane makrocykle okazały się być aktywne w procesie katalizowanej hydrolizy hydrazonów (uzyskano co najmniej 10-krotne przyspieszenie reakcji). Uzyskane wyniki były porównywalne do tych otrzymanych przy użyciu innych architektur makrocyklicznych tj. kukurbituryli. W tym miejscu chciałbym spytać czy Doktorantka wie jak pozycjonują się w tej hierarchii cyklodekstryny ? Niemniej z przedstawionych danych eksperymentalnych jest dość jednoznaczne, że badany system katalityczny jest delikatnie mówiąc dość skomplikowany i wymaga wzięcia pod uwagę wiele czynników/aspektów (np. rodzaj grup funkcyjnych czy rozmiar luki makrocykla, struktura samego substratu, itd.), które bezpośrednio wpływają na przebieg całego procesu i/lub determinują jego powodzenie. Powyższa opinia nie umniejsza w żadnym stopniu wysokiego poziomu naukowego opisanego projektu – wręcz przeciwnie, złożoność badanego systemu niejako wymusiła wykazanie się nie lada kunsztem eksperymentatorskim i analitycznym przez Doktorantkę.

Kolejnym etapem prac opisanych w dysertacji była synteza i zbadanie właściwości kompleksotwórczych zupełnie nowych permanentnie kationowych związków makrocyklicznych tj. pillar[n]pirydyn. Inspiracją do syntezy tego typu struktur był makrocykl otrzymany w grupie J. F. Stoddarta tj. tetra kation cyklobis(parakwat-*p*-fenyleny), szerzej znany pod roboczą nazwą *Blue box*. Architektura ta, dzięki swoim unikatowym właściwościom, stabilności i stosunkowo łatwej syntezie została szeroko wykorzystana nie tylko w grupie samego Stoddarta ale również w wielu innych zespołach zajmujących się chemią supramolekularną. Hipoteza badawcza zakładała, iż otrzymany z handlowo dostępnych substratów permanentnie jonowy makrocykl będzie stanowił alternatywę do popularnego *Blue boxa*, w kontekście jego wykorzystania w tworzeniu kompleksów typu gość-gospodarz, a w dalszej perspektywie w bardziej zaawansowanych systemach np. maszynach molekularnych. Doktorantka z powodzeniem zsyntezowała, wyizolowała i scharakteryzowała dwa makrocykle tj. pillar[4]pirydynę oraz nieco większą pillar[6]pirydynę. Synteza tych związków nie przysporzyła Autorce wielu problemów i obie struktury udało się wyizolować i scharakteryzować w roztworze jak i w cieple stałym. W pierwszej kolejności Doktorantka dokonała analizy stabilności mniejszego



makrocykla poddając go działaniu m.in. nukleofili, związków redukujących/utleniających czy zasadzie. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów Autorka wykazała, że mniejszy analog jest bardzo czuły na zmiany pH, utleniacze czy związki redukujące (często rozkład makrocykla obserwowano poprzez zmianę barwy roztworu). Ponadto, wykazano ponadprzeciętną kwasowość tej struktury, wynikające m.in. ze sporych naprężeń pierścienia pillar[4]pirydyny. Niestety w pracy zabrakło analogicznych badań dla pillar[6]pirydyny – a szkoda bo takie zestawienie porównujące obie struktury i dodatkowo odnoszące się do konkurencyjnego tzw. *Blue boxa* mogłoby znacząco wzbogacić wiedzę na temat obu nowych struktur i znacząco ułatwić poszukiwanie ich dalszych zastosowań. Po standardowej analizie obu struktur w roztworze i cieple stałym, Doktorantka przeszła do chyba najważniejszej części tego projektu tj. wykazania efektywności otrzymanych struktur w rozpoznaniu molekularnym. Jako cząsteczki gości wyselekcjonowano i przebadano cały szereg strukturalnie różnych związków, których jedynie dwa tj. anion fluorkowy i aromatyczne kwasy karboksylowe okazały się być dość efektywnie 'łapane' przez odpowiednio mniejszy i większy makrocykl. Autorka pracy wykazała, iż sposób kompleksowania jest zależny od struktury gościa co może stanowić przyczynek do otrzymanie wysoce selektywnego receptora na związki anionowe. Ta część pracy pomimo oczywistych aspektów nowości (nowy przedstawiciel rodziny jonowych makrocykli), nie była tak szczegółowo i kompleksowo opisana jak ta dotycząca makrocykli z grupami karboksylowymi. Być może wynikało to z trudności pracy z nowymi makrocyklami (np. ich słabej rozpuszczalności, niskiej stabilności) – chciałbym aby Doktorantka ustosunkowała się do tego aspektu podczas swojej obrony.

W ostatnim rozdziale Autorka pracy przedstawiła wszystkie procedury eksperymentalne otrzymanych związków wraz z ich charakterystyką, opisy doświadczeń, widma z przeprowadzonych analiz czy miareczkowań oraz dane z analizy kinetyk reakcji czy wykonanych testów katalitycznych.

Reasumując, chciałbym wskazać, że podjęte przez Doktorantkę badania dotyczą ważnej problematyki w nieustannie rozwijającej się dziedzinie współczesnej nauki – chemii supramolekularnej układów makrocyklicznych. Odzwierciedleniem nowości naukowej i efektywności sformułowanych zadań są już opublikowane prace w



Prof. dr hab. Artur R. Stefankiewicz

tel.: +48618291678

e-mail: ars@amu.edu.pl

Laboratorium Nanostruktur Funkcjonalnych

specjalistycznych i renomowanych czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej jakimi z pewnością są *Chem. Commun.* (dwie prace) oraz *ChemCatChem*. Mogę tylko przypuszczać, iż kolejne prace obejmujące rezultaty zawarte w tej dysertacji są w przygotowaniu, a wysoka jakość i nowatorskość uzyskanych danych dają nadzieję na opublikowanie ich w najbardziej prestiżowych czasopismach. Krótko mówiąc, serdecznie gratuluję Pani Sandrze Kosiorek doskonałych wyników i życzę powodzenia w świetnie zapowiadającej się karierze naukowej.

Oceniając zawartość merytoryczną, jakość i poziom pracy naukowej uważam, że, omawiana rozprawa spełnia wszelkie wymagania 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. 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 Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Pani mgr. Sandry Kosiorek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na wysoką ocenę merytoryczną pracy doktorskiej, nowatorskie rozwiązania i duże znacznie otrzymanych rezultatów w rozwoju chemii supramolekularnej układów makrocyclicznych wnioskuję o jej wyróżnienie.

Poznań, dnia 31 maja 2022 roku

Artur Stefankiewicz



UNIwersYTET IM. ADAMA MICKIEWICZA W POZNANIU
Wydział Chemii, ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań, Polska

Prof. dr hab. Artur R. Stefankiewicz

tel.: +48618291678

e-mail: ars@amu.edu.pl

Laboratorium Nanostruktur Funkcjonalnych
