Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej
Wydział Chemii
Plac Marii Curie-Skłodowskiej 3
20-031 Lublin
e-mail: *anna.koziol@mail.umcs.pl* tel. 81-537-5502

UMCS

Lublin, dnia 11.09.2022

INSTYTUT CHEMII FIZYCZNEJ PAN
Wpłynęło 17. 10. 2022
SEKRETARIAT NAUKOWY

Prof. dr hab. Anna E. Kozioł

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Heleny Lidii BUTKIEWICZ

pt. *„Badania strukturalne układów supramolekularnych opartych na pillar[n]arenach"*

Ogólna charakterystyka. Rozprawa została wykonana przez Doktorantkę pod opieką naukową dr hab. Oksany Danylyuk, prof. IChF PAN. Badania były przeprowadzone w ramach Międzynarodowych Studiów Doktoranckich Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk oraz w ramach grantu Preludium 2017/27/N/ST5/01931. Tematykę recenzowanej rozprawy doktorskiej, ze względu na otrzymane i badane obiekty chemiczne, należy przypisać do obszaru 'chemia supramolekularna', ponieważ analizowane są wieloskładnikowe układy gość-gospodarz stabilizowane oddziaływaniami niekowalencyjnymi. Z kolei, ze względu na potencjalne znaczenie aplikacyjne, te badania można uznać między innymi jako wstępne badania farmaceutyczne.
Przedmiotem omawianej rozprawy doktorskiej jest synteza nowych molekularnych i koordynacyjnych kompleksów krystalicznych typu gość-gospodarz karboksylowanych pillar[5 i 6]arenów, a także analiza ich składu i struktury metodami spektroskopowymi i dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształe. Pillar[n]areny to grupa związków makrocyklicznych, w których rdzeniem jest układ cykliczny zbudowany z [n] jednostek hydrochinonu.

Formalna charakterystyka pracy. Rozprawę doktorską stanowi 142-stronicowe opracowanie oraz aneksy (20 stron) w języku polskim. Tekst pracy napisany jest w klasycznym formalnym układzie treści: *cel – wstęp teoretyczny – badania własne – wnioski – spis odnośników*. Część główna pracy doktorskiej obejmuje sześć rozdziałów, z których pierwsze przedstawiają przedmiot, cel i metodykę badań. Ta część pracy zajmuje 59 stron. W kolejnych rozdziałach, prezentujących badania własne, zawarty jest opis otrzymywania kryształów kompleksów inkluzyjnych, zwięźle omówiony jest proces udokładniania modeli strukturalnych oraz zaprezentowana jest analiza wyników otrzymanych przez Autorkę. Część układów jest charakteryzowana w roztworach. Pani mgr inż. Helena Butkiewicz, redagując tekst pracy, przyjęła formę opisu każdej fazy krystalicznej z osobna, grupując je ze względu na zastosowaną cząsteczkę gospodarza. W każdym podrozdziale znajduje się opis syntezy, szczegółowa dyskusja wyników badań danej grupy kompleksów, a w rozdziale 5 przedstawiona została całościowa

dyskusja tych wyników oraz wnioski. Spis cytowanej literatury w rozdziale 6 zawiera 178 pozycji. Praca jest bogato ilustrowana poprzez starannie dobrane rysunki (158), zawierające fragmenty strukturalne omawiane w tekście. Do tekstu pracy jest dołączona lista publikacji i komunikatów konferencyjnych Doktorantki, a także – w formie elektronicznej na płycie CD – zbiory dokumentujące badania metodami rentgenowskiej analizy strukturalnej.

W **części literaturowej** Autorka omawia skrótowo podstawowe zagadnienia związane z istotą chemii supramolekularnej, a także związków użytych jako cząsteczki gospodarzy i gości. Następnie opisuje metodykę dyfrakcyjnych badań stukturalnych na kryształach i spektroskopii NMR pillar[n]arenów w roztworze.
W tym fragmencie dysertacji zebrane są podstawowe informacje o chemii układów supramolekularnych typu gość-gospodarz oraz o rodzajach oddziaływań międzycząsteczkowych, które są czynnikiem decydującym w własnościach tych układów. Obok klasycznych wiązań wodorowych (N—H...O, O—H...N czy N—H...N), mogą to być kontakty X...H—D(O/N/C) lub X...AA(O/N/π). Decydują one o funkcjonalności syntonów. Doktorantka definiuje te wiązania i syntony, i podaje ich charakterystykę strukturalną (Rysunek 4). Następnie pokrótce opisuje historię badań związków makrocyklicznych, a w szczególności pillar[n]arenów. Opisana jest budowa tych związków, podane są modyfikacje chemiczne cząsteczek i wyniki dotychczas wykonanych analiz strukturalnych dla ich kompleksów. Podsumowana jest też wiedza o praktycznym wykorzystaniu związków.

W kolejnym rozdziale rozprawy mgr inż. Helena Butkiewicz przedstawiła **cel** i zakres pracy doktorskiej. Ogólnie mówiąc, interesujące i dotychczas niezbyt dokładnie zbadane właściwości i cechy budowy karboksylowanych pillar[5 i 6]arenów – CPA5 i CPA6 – skłoniły Doktorantkę do:

- otrzymania kompleksów molekularnych typu gość-gospodarz z karboksylowanymi pillar[5,6]arenami jako gospodarzami,
- związków koordynacyjnych karboksylowanych pillar[5,6]arenów z kationami strontu,
- analizy krystalicznych struktur metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego,
- analizy wybranych układów gość-gospodarz w roztworze i fazie gazowej.

Użyte przez Doktorantkę pillar[5,6]areny modyfikowane grupami karboksylowymi były syntezowane w laboratorium Instytutu Chemii Fizycznej PAN przez dr hab. Volodymyra Sashuka oraz mgr inż. Sandrę Kosiorek.

W **części eksperymentalnej** mgr inż. Helena Butkiewicz podała precyzyjne opisy procedury otrzymywania kompleksów molekularnych, a w szczególności monokryształów. Jako rezultat eksperymentów Autorka otrzymała 11 faz krystalicznych z CPA5 oraz dwie z CPA6. Chemicznie te układy należy sklasyfikować następująco:

1. kompleksy CPA5 z pochodnymi wiologenu: dietylowiologenem, metylowiologenem oraz dibenzylowiologenem,
2. kompleksy CPA5 z pochodnymi amidyny – pentamidyną (trzy fazy krystaliczne oraz badania w roztworze i fazie gazowej), i z benzamidyną w roztworze,
3. kompleksy CPA5 z pochodnymi guanidyny: aleksydyną i fenforminą,
4. kompleksy CPA5 z 1,10-fenantroliną i kationem strontu: (CPA5_Sr) i (CPA5_Phen_Sr)

   oraz
5. kompleksy CPA6 z dimetylowiologenem i pentamidyną.

Badania wymienionych wyżej faz były opublikowane w trzech publikacjach.

Trzeba w tym miejscu podkreślić trudności w otrzymywaniu faz krystalicznych tej grupy związków. To wymagało od Doktorantki zarówno pomysłowości w dopracowaniu warunków różnych procedur, jak i cierpliwości w prowadzeniu procesów. Moją uwagę przyciągnął opis wypracowanych przez Nią technik dyfuzyjnych oraz informacja o czasie prowadzenia krystalizacji (miesiące i lata!).
Makrocykliczne cząsteczki gospodarzy CPA5 i CPA6 mają otwarty kanał o średnicy około 5 Å i długości około 15 Å, dlatego samorzutne włączenie i uporządkowanie cząsteczek gości może być długotrwałym procesem. Takie struktury uporządkowane lub/i częściowo uporządkowane są udokumentowane w uzyskanych przez Nią danych strukturalnych.
I tu jest widoczna kolejna trudość analityczna i pokaz wiedzy eksperymentalnej mgr inż. Heleny Butkiewicz – wykonanie obliczeń w procesie udokładniania modelu struktury kryształów z nieporządkiem. A nieuporządkowane są fragmenty cząsteczek gospodarzy, gości oraz rozpuszczalników, co zwiększa liczbę udokładnianych parametrów.

Wnioski prezentowane w rozprawie, otrzymane w oparciu o dane strukturalne, pozwoliły na określenie głównych motywów oddziaływań międzycząsteczkowych odpowiedzialnych za samoorganizację pillar[n]arenów w krysztale oraz podanie propozycji oddziaływań w roztworach. Analizowane są systematycznie i bardzo szczegółowo: geometrie cząsteczek gospodarzy i gości, sposób tworzenia wiązań wodorowych gość...gospodarz, gospodarz...gospodarz i gość...gość, topologia tych wiązań. Rozważane są również kontakty układów π-elektronowych. Doktorantka badała wpływ wprowadzenia do układu dodatkowych, konkurujących grup funkcyjnych na dominujące oddziaływania międzycząsteczkowe, kationów metali

koordynujących do grup karboksylowych oraz dodatkowych ligandów na sposób koordynacji cząsteczek w układach metal-pillar[n]aren.
Badania strukturalne kompleksów CPA5 z pochodnymi wiologenu wykazały, że dominującym motywem odpowiedzialnym za samoorganizację są silne i krótkie wiązania wodorowe między grupami karboksylowymi i karboksylanowymi. Obecność cząsteczek gościa z dodatkowymi grupami funkcyjnymi, np. N-H, powoduje zmianę głównego motywu na wiązania wodorowe typu N–H···O wspomagane ładunkiem między grupami amidynowymi i guanidynowymi a podstawnikami COOH/COO⁻ pillar[5]arenu. Natomiast dodatek kationów metalu skutkuje utworzeniem polimerów koordynacyjnych. Sposób koordynacji do pillar[5]arenu może zostać zaburzony przez użycie dodatkowego ligandu, np. fenantroliny. Na modyfikację sieci wiązań wodorowych ma również wpływ pojawienie się dodatkowej grupy akceptorowej – atomu azotu w pierścieniu pirydynowym cząsteczki metylowiologenu. Powoduje to zaangażowanie grup COOH cząsteczek pillar[5]arenów w tworzenie wiązania wodorowego typu O–H···N. Obserwowana w fazach stałych samoorganizacja cząsteczek CPA5 w większości otrzymanych kompleksów jest podobna, tzn. układają one się w motywie *obrzeże do obrzeża*, równolegle lub z niewielkim odchyleniem. Wpływ na upakowanie CPA5 może mieć większa cząsteczka gościa, posiadająca grupy donorowe uwikłane w licznych wiązaniach wodorowych, np. cząsteczka aleksydyny (kompleks CPA5_ALX).
Ważnym osiągnięciem pracy mgr inż. Heleny Butkiewicz jest oznaczenie po raz pierwszy struktury cząsteczki i kryształu karboksylowanego pillar[6]arenu w formie kompleksów inkluzyjnych z dimetylowiologenem oraz pentamidyną. Wykazała Ona, że w tych kompleksach jest obserwowana deformacja cząsteczki CPA6, która przyjmuje kształt kwazi-pięciokątny. Konformacja ta stabilizowana jest przez dwa wewnątrz-cząsteczkowe wiązania wodorowe.
W podsumowaniu Doktorantka zawarła najbardziej istotne wnioski wynikające z uzyskanych badań. Dane uzyskane w tej pracy, dotyczące oddziaływań między cząsteczkami w kompleksach pillar[5,6]arenów oraz sposobów ich samoorganizacji, mogą ułatwić precyzyjne projektowanie i budowanie złożonych struktur bazujących na pillar[5 i 6]arenach. Doktorantka sugeruje, że mogą to być maszyny molekularne, typu MOF i HOF, układy do celowanego transportu leków lub materiały porowate do wychwytywania i magazynowania gazów. Dość symetryczna, hydrofobowa luka makrocykliczna jest bogata w π-elektrony, co stanowi duży potencjał wykorzystania ich jako doskonałych gospodarzy w kompleksach typu gość-gospodarz z różnymi związkami posiadającymi deficyt elektronów. Natomiast grupy karboksylowe, mogące ulegać deprotonacji, dają możliwość generowania wielu specyficznych syntonów supramolekularnych. Jest to skutkiem możliwości udziału w wiązaniach wodorowych zarówno z grupami donorowymi jak i akceptorowymi, i tworzenia rozbudowanych, wielowymiarowych struktur. Grupy karboksylowe mogą potencjalnie koordynować

również różne kationy metali, dając możliwość budowania bardziej złożonych układów poprzez wiązania koordynacyjne.

Charakterystyka redakcji rozprawy. Istotnych błędów merytorycznych w rozprawie doktorskiej nie znalazłam, jest napisana logicznie i poprawną polszczyzną. Zauważyłam kilka przypadków „literówek" i użycia potocznych wyrażeń (żargonu laboratoryjnego).

Wnioski końcowe. Prace z tematyki doktoratu zostały opublikowane w 3 publikacjach, a ponadto Doktorantka jest współautorką 7 innych publikacji z dziedziny chemii supramolekularnej. Wszystkie prace ukazały się w czasopismach prestiżowych dla tej dziedziny badań (Crystal Growth & Design, CrystEngComm, Chemical Communications i Journal of Molecular Structure). W komunikatach konferencyjnych (w liczbie 10) mgr inż. Helena Butkiewicz prezentowała badania związków z doktoratu oraz innych pochodnych. W całej rozprawie zarówno prezentacja jak i dyskusja wyników są precyzyjne i logiczne. Dobór bardzo jednolitego materiału chemicznego i odpowiednia metodyka badań umożliwiły spójną dyskusję wyników. Powyższe wyniki badań stanowią Jej bardzo istotny wkład w osiągnięcia nauki, a w szczególności – chemii supramolekularnej.

Posumowanie opinii

Należy podkreślić, że prezentowana dysertacja mgr inż. Heleny Butkiewicz ukazuje Ją jako osobę twórczą, pełną pomysłów naukowych i entuzjazmu, a także odpowiedzialną i gwarantującą rzetelne badania na wysokim poziomie, posiada Ona bogaty dorobek naukowy. Zrealizowała cele swojego doktoratu przedstawionego w celu uzyskania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, dyscyplina nauki chemiczne, i jej rozprawa doktorska pt. *„Badania strukturalne układów supramolekularnych opartych na pillar[n]arenach"*, którą Rada Naukowa Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk przedstawiła mi do oceny, spełnia wszelkie wymogi określone w ustawie *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* z dnia 16 marca 2021 r. (Dz.U. 2021, poz. 478, art.186).

Na tej podstawie wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr inż. Heleny Lidii Butkiewicz do publicznej obrony.

Anna Kozioł

/Anna E. Kozioł/