



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 15 maja 2017

Recenzja
pracy doktorskiej Pani mgr Agnieszki Sadowskiej-Kuzioły, zatytułowanej „Nowe
związki makrocykliczne otrzymywane metodami dynamicznej chemii
kombinatoryjnej”

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Agnieszki Sadowskiej-Kuzioły zrealizowana została w latach 2010-2017 w Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. Janusza Jurczaka.

Zarówno wysoka ranga naukowa ośrodka, w którym wykonywana była praca, jak i doświadczenie promotora w chemii supramolekularnej, a także w syntezie organicznej złożonych układów azaheterocyklicznych i ich fizykochemii, pozwalają oczekiwać dobrej jakości wyników zaprezentowanych w dysertacji, co istotnie znajduje swe potwierdzenie po bliższym zapoznaniu się z rozprawą.

Dotyczy ona bardzo interesujących i aktualnych zagadnień rozpoznawania molekularnego przez tworzące się dynamicznie układy makrocykliczne zdolne do efektywnego wiązania wybranych jonów. Podejście takie, zwane dynamiczną chemią kombinatoryjną, jest nowoczesnym narzędziem chemii supramolekularnej o istotnym znaczeniu we współczesnej fizykochemii nowych materiałów, będąc także wysoce pomocnym w modelowaniu oddziaływań ligand-receptor, co stanowi jeden z elementów projektowania nowych leków. Tematyka przedłożonej rozprawy wpisuje się zatem doskonale w główny nurt współczesnej chemii, a uzyskane w toku jej realizacji rezultaty, po opublikowaniu, winny szybko spotkać się z pozytywną reakcją zainteresowanego środowiska.

Pod względem formalnym, pracy nadano klasyczny układ treści, przy czym Części Literaturowej poświęcono 38 stron, badaniom własnym 44 strony, a części eksperymentalnej 34 strony. Pracę kończy spis 85 pozycji cytowanej literatury, a rozpoczyna zwięzły i zgrabnie napisany wstęp zarysowujący założenia i cel pracy.

Część Literaturową Autorka poprzedziła wprowadzeniem omawiającym główne pojęcia chemii kombinatoryjnej, a także dwie kluczowe metodyki stosowane w jej obszarze – podejście statyczne i dynamiczne, przy czym temu drugiemu, z uwagi na zdecydowanie dominującą obecnie pozycję, poświęciła najwięcej uwagi.

Zarówno w chemii supramolekularnej, jak i w chemii kombinatoryjnej, kluczową rolę w rozpoznawaniu molekularnym odgrywają oddziaływania międzycząsteczkowe, w tym szczególnie wiązania wodorowe. Nic zatem dziwnego, iż podstawowe wiadomości dotyczące wiązań wodorowych zostały przez Autorkę uwzględnione, aczkolwiek ich znaczenie jest tak duże, że zasługiwałyby na obszerniejsze ujęcie. W tym kontekście należy też odnotować brak omówienia innych typów oddziaływań, które choć słabsze niż wodorowe, są jednak nie do pominięcia w szeroko rozumianych mechanizmach interakcji molekularnych typu gość-gospodarz. I tak, brakuje choćby wzmianki o oddziaływaniach hydrofobowych rządzonych siłami Londona, interakcjach układów π -elektronowych, wiązaniach halogenowych i chalkogenowych, by wymienić tylko niektóre. Ich pominięcie w rozważaniach może powodować przeoczenie istotnych czynników stabilizujących kompleks supermolekularny-ligand wzorcowy (tzw. templat).

W dalszej części rozdziału Doktorantka sporo miejsca poświęciła reakcjom odwracalnym, stanowiącym wszak istotę „dynamiczności” chemii kombinatoryjnej. Wymienione zostały wszystkie najważniejsze ich typy, co wsparto dobrze dobranymi aktualnymi przykładami literaturowymi. Bardzo pomocne w ocenie przydatności tych reakcji jest zestawienie na stronie 38, prezentujące w formie tabelarycznej kluczowe cechy poszczególnych reakcji, włączając w to procesy zatrzymywania (zamrażania) stanów dynamicznych.

Ze względu na wiodącą tematykę rozprawy odpowiednio dużo uwagi poświęcono reakcjom z udziałem imin, które to reakcje, charakteryzując się dobrymi parametrami kinetycznymi, są też łatwe do „zamrożenia” np. przez redukcję kompleksowymi wodorkami metali, stanowiąc przez to doskonałe narzędzie w dynamicznej chemii kombinatoryjnej. Dyskusję poszerzono oczywiście o zagadnienia makrocyclizacji, co jest zrozumiałe w kontekście dysertacji.

W podsumowaniu Części Literaturowej można stwierdzić, że Autorka dobrze orientuje się w realizowanej tematyce, a także posiada wnikliwą i aktualną wiedzę o dostępnych w swej dziedzinie metodologiach.

Następujący kolejno rozdział Badań Własnych rozpoczyna wstęp wyjaśniający jego konstrukcję, a także uzasadniający dobór planowanych do użycia bloków budulcowych. Opisowi syntez tych właśnie bloków poświęcony jest kolejny fragment pracy, przy czym z oczywistych względów najwięcej miejsca zajmują opisy syntez tych fragmentów, które nie były dostępne handlowo. Recenzent jest w pełni świadomy trudności, jakie towarzyszyły syntezom komponentów α,ω -diaminowych, które przez swe specyficzne właściwości (polarność, podatność na utlenienie) stanowiły swoiste wyzwanie syntetyczne i fakt ich finalnego pomyślnego otrzymania wystawia dobre świadectwo umiejętnościom eksperymentalnym Autorki. W odniesieniu do tego fragmentu pracy pojawia się drobna uwaga, a raczej wynikające z ciekawości pytanie o możliwą strukturę produktu (produktów) hydrogenolizy związku 3.20. Zasadność pytania wynika z informacji o całkowitej konwersji substratu. Być może spektrometria mas pozwoliłaby na wgląd w skład mieszaniny poreakcyjnej i odpowiednią modyfikację procedury wodorowania np. przez zastosowanie środowiska kwaśnego. Szczęśliwie, trudność tego etapu została wyeliminowana korektą ścieżki syntetycznej. Kolejne opisane fazy badań dotyczyły udanych modyfikacji układu pirydynowego w celu uzyskania korzystnych właściwości rozpuszczalności, a z kolei pomyślne zakończenie kompletowania zestawu komponentów aldehydowych umożliwiło wykonanie kluczowych prób dynamicznej makrocyklizacji. Obszerny opis tych eksperymentów ilustruje wnikliwie próby skorelowania kinetyki i parametrów równowagowania się bibliotek zależnie od warunków prowadzenia procesów, w tym wpływu rozpuszczalników, a także katalizatorów w postaci kwasów Brönsteda albo Lewisa. Uzyskane w wyniku tych optymalizacji rezultaty uważam za bardzo wartościowe i posiadające istotne znaczenie w kontynuacji tej tematyki badawczej.

Niestety, kluczowe z punktu widzenia rozpoznawania molekularnego eksperymenty z tworzeniem się kompleksów z wzorcowym anionem podczas dynamicznej makrocyklizacji (makrocyklizacji templatowej) nie zostały zakończone sukcesem. Zastosowane aniony nie wspomagały w obserwowalny sposób tworzenia wybranych imin makrocyklicznych, aczkolwiek niektóre z anionów wykazywały korzystną tendencję do zwiększenia wydajności procesów iminowania. Oczywiście, wynik ten nie zamyka tego bez wątpienia rozwojowego i perspektywicznego nurtu badań, stanowiąc jedynie wskazówkę, ale bardzo istotną, dla jego kontynuacji.

Wieńcząca pracę Część Eksperymentalna przygotowana jest bardzo starannie. Opisane są kompletne procedury syntetyczne uzupełnione o istotne dane analityczne, w tym widma rezonansowe i spektrometrii mas. Co prawda, dla kluczowych związków oczekiwać można by

było danych HRMS, ale i tak zestaw danych zaprezentowany w pracy wydaje się być przekonujący. Czasami jedynie pojawiają się w opisie widm drobne nieścisłości, które winny być starannie wyeliminowane w przyszłej publikacji. I tak na przykład, w przypadku widma ^1H NMR związku oznaczonego w pracy numerem 3.17 pojawiają się sygnały przy 3,56 i 3,43 ppm, pochodzące zapewne od protonów metylenowych ramion bocznych pirydyny. Nawet przy założeniu zahamowanej przez grupę amidową swobodnej rotacji, winny one mieć przynajmniej jedną tę samą stałą sprzężenia. Tymczasem wszystkie cztery z podanych są różne. Takich przykładów jest więcej i wymagają one, moim zdaniem, starannej korekty.

Ogólnie rzecz biorąc jednak, praca sprawia bardzo korzystne wrażenie. W części literaturowej Doktorantka udowodniła gruntownego rozeznania w bieżącej literaturze tematu, a w toku realizacji swej pracy uzyskała wiele interesujących i wartościowych wyników. Stanowiąc one mogą dobrą podstawę do kontynuacji tematu, będąc istotnym ułatwieniem dla jego rozwinięcia.

Pod względem formalnym pracę oceniam jednoznacznie pozytywnie. Napisana jest w sposób kompetentny, logiczny i spójny, a nadto poprawnie pod względem edytorskim, stylistycznym i gramatycznym. Nieliczne błędy literowe, które z trudem udało mnie się odszukać w pracy, a których krótką listę przekazuję Doktorantce, w niczym nie umniejszają mojej wysokiej oceny rozprawy.

Stwierdzam zatem, że w mojej opinii dysertacja spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem składam wniosek do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie rozprawy Pani mgr Agnieszki Sadowskiej-Kuzioły dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Czarnocki