



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Dr hab. Agnieszka Szumna, Prof. Nadzw.
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa
Tel. (22) 3432007
Fax.: (22) 632 66 81
E-mail: agnieszka.szumna@icho.edu.pl

Warszawa, 2019-02-26

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Krzysztofa Bąka

Rozprawa doktorska mgr. Krzysztofa Bąka zatytułowana "**Fluorescencyjne sensory, katenany i transportery anionów na bazie 1,8-diaminokarbazolu – synteza i badania właściwości**" wykonana została na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Praca ma dwóch promotorów: prof. dr. hab. Tomasza Bauera oraz promotora pomocniczego dr. Michała Chmielewskiego. Przedstawiona do recenzji praca obejmuje obszar chemii supramolekularnej dotyczący tematyki rozpoznania anionów, ze szczególnym naciskiem na rozpoznanie anionów siarczanowych, wykorzystanie tego procesu do templatowanej syntezy katenanów, konstrukcji receptorów fluorescencyjnych oraz do transportu tych hydrofilowych anionów przez dwuwarstwy lipidowe. 1,8-diaminokarbazol został zaproponowany jako platforma do konstrukcji receptorów anionów w 2008 roku podczas wykonywania pracy doktorskiej przez promotora pomocniczego dr. Chmielewskiego pod kierownictwem prof. Janusza Jurczaka. Wykorzystanie tego bloku budulcowego zostało następnie znacznie poszerzone głównie poprzez niezależne prace dr. Chmielewskiego ze współpracownikami. O dużym potencjale i zainteresowaniu 1,8-diaminokarbazolem świadczą dwa fakty: jeden naukowy, a mianowicie rekordowo duże stałe trwałości kompleksowania anionów w przeliczeniu na liczbę donorów wiązań wodorowych; a drugi scjentometryczny, który odwzorowuje ogromne zainteresowanie środowiska (>100 cytowań oryginalnej pracy eksperymentalnej). Podjęcie dalszych badań w tym temacie, już nie nad podstawowymi właściwościami samego bloku budulcowego, które są dość dobrze poznane, ale nad praktycznym i kreatywnym wykorzystaniem w chemii supramolekularnej siły i kierunkowości oddziaływań, które tworzy, jest więc jak najbardziej uzasadnione.

Przedstawiona do recenzji praca ma formę klasyczną. Zawiera obszerny wstęp literaturowy zawierający opis podstawowych pojęć, problemów w rozpoznaniu anionów oraz przedstawia najnowsze trendy w tej dziedzinie. Ze względu na tematykę pracy dokładniej przedstawione są możliwości templatowania reakcji chemicznych oraz do transportu anionów przez dwuwarstwy lipidowe. Część literaturowa zawiera również podrozdziały już bezpośrednio związane z tematyką pracy, a mianowicie dotyczące syntetycznych receptorów

jonu siarczanowego oraz receptorów na bazie 1,8-diaminokarbazolu. Szczególnie podrozdział 2.7 części literaturowej zatytułowany "Receptory na bazie 1,8-diaminokarbazolu" jest swego rodzaju punktem startowym, czyli podsumowaniem stanu wiedzy przed rozpoczęciem prac nad doktoratem. Chociaż, muszę przyznać, że przydałoby się tutaj trochę lepsze określenie tego, że wszystkie cytowane tam prace nie są przedmiotem właściwych badań własnych, ponieważ przed lekturą pracy i sądząc jedynie po datach publikacji trudno jest to wywnioskować (np. cytowane są prace z 2015 i 2018 roku). W tym dwustronicowym podrozdziale znalazły się zarówno prace dr. Chmielewskiego z prof. Jurczakiem jak i jego prace z Doktorantem z okresu pracy magisterskiej oraz prace Doktoranta z krótkiego stażu zagranicznego. W sumie informacji ogólnych związanych z tematyką jest w pracy bardzo dużo. Drobnym zarzutem jest tutaj fakt, że niektóre informacje i komentarze pojawiają się w pracy kilkakrotnie (np. informacje w rozdziale 3.2.1, schemat 11 oraz schemat 17). Może dla podkreślenia wagi? Mimo tego drobnego zarzutu części ogólne czyta się dobrze. Doktorant omówił je w sposób bardzo szczegółowy i kompetentny, co świadczy o dogłębnym zrozumieniu pojęć oraz procesów i zasad nimi rządzących.

W części eksperymentalnej Doktorant skoncentrował się początkowo na funkcjonalizacji 1,8-diaminokarbazolu grupami zawierającymi terminalne wiązania podwójne. Miało to na celu umożliwienie syntezy katenanu poprzez reakcję metatezy templatowaną anionami siarczanowymi. Rzeczywiście, zaplanowany katenan udało się uzyskać (z umiarkowaną efektywnością), chociaż potwierdzenie jego struktury okazało się nie być trywialne lecz było raczej zawiłym, ale przekonującym procesem poszlakowym. Eksperymenty kontrolne pokazały, że możliwość syntezy katenanu jest determinowana obecnością anionu. Dodatkowo, potwierdzone zostało również założenie, że, ze względu na trójwymiarową dopasowaną lukę katenan jest efektywniejszym i selektywniejszym receptorem anionów siarczanowych niż liniowe i makrocykliczne analogi, co było również było jednym z założeń pracy. Doktorant zademonstrował także bardzo ciekawe wykorzystanie dużych stałych trwałości kompleksowania oraz selektywności w parze $\text{SO}_4^{2-}/\text{HSO}_4^-$ do praktycznie ilościowego przełączania katenanu pomiędzy otwartą a zamkniętą konformacją. W kolejnej części pracy Doktorant skoncentrował się na liniowych pochodnych zawierających dwie jednostki 1,8-diaminokarbazolu. Inspiracją dla tego typu badań były możliwości tworzenia templatowanych anionami struktur typu krat oraz sprawdzenie możliwości wiązania anionów na drodze "induced fit". Chociaż zaplanowane początkowo kraty nie zostały otrzymane, a liniowe receptory dwuzębne okazały się wiązać aniony słabiej niż katenany, to otrzymane układy wykazują inne ciekawe właściwości, a mianowicie wzrost fluorescencji pod wpływem kompleksowania anionów, co ma duże praktyczne znaczenie.

Odrębny fragment pracy stanowi rozdział dotyczący badania transportu jonów poprzez dwuwarstwy lipidowe. Wstępne badania były prowadzone we współpracy z grupą prof. Quesady. Jednak Doktorant nie zatrzymał się na standardowo stosowanych technikach,

ponieważ te nie były odpowiednie do celów jego pracy, czyli do badania transportu siarczanów. Doktorant rozszerzył zakres stosowalności lucygeniny - barwnika fluorescencyjnego używanego dotychczas jedynie w badaniach transportu chlorków - również na inne aniony. Może nazywanie tego podejścia nową metodą jest nieco na wyrost, niemniej jednak na pewno jest to duże osiągnięcie Doktoranta, ponieważ wykazał on, że łatwo dostępny barwnik, wbrew opiniom w literaturze, nadaje się również do badania innych anionów. Doktorant przeprowadził badania transportu anionów z wykorzystaniem tego barwnika oraz GUV za pomocą mikroskopii konfokalnej. Badania te zostały wykonane wraz z grupą prof. Krosa, który opracował metodę otrzymywania dobrze zdefiniowanych GUV w wymaganych warunkach. Badania zostały przeprowadzone dla testowych transporterów i otrzymanego przez Doktoranta katenanu. Wykonano również szereg dobrze zaplanowanych eksperymentów kontrolnych.

Lektura całej pracy wskazuje, że wszystkie eksperymenty zostały zaplanowane, wykonane i opisane z ogromną starannością. Zarówno eksperymenty miareczkowania NMR i UV, jak i eksperymenty transportu zostały zoptymalizowane i powtórzone kilkakrotnie. Wyniki badań zostały szczegółowo omówione. Jest to fundamentalna i bardzo wartościowa część pracy. Taka drobiazgowość nie jest zazwyczaj popularna w publikacjach, ale w pracy doktorskiej ma ogromny walor edukacyjny, który chciałabym tutaj docenić. Mimo pozornie różnych wątków poruszanych w pracy, jest ona przedstawiona w sposób logiczny i łatwo jest śledzić tok rozumowania i planowania eksperymentów. Tę pewną różnorodność i wielowątkowość postrzegam jako zaletę pracy, ponieważ pokazuje ona różne zainteresowania i umiejętności Doktoranta - od syntezy organicznej, po analityczne eksperymenty miareczkowania do przygotowania próbek liposomów do badań mikroskopowych i analizę danych.

Podczas lektury pracy zanotowałam tylko kilka uwag, które polecam rozważyć Doktoranta. Nie są one poważnymi uchybieniami tylko, np. neologizmami (bioobrazowanie) czy też zapożyczeniami, które mają swoje polskie odpowiedniki (kompleksy sandwichowe, bubbler, kartridż). Praca w większości jest napisana profesjonalnym chemicznym językiem, sformułowania są jednoznaczne, a wnioski są logiczną konsekwencją wcześniej przedstawionych wywodów. Można jednak w niej też odnaleźć komentarze nadające jej nieco lekkości, np. "luka makrocycliczna usłana 4 donorami", "delikatny wzrost fluorescencji", "delikatnie zarysowany punkt przegięcia" i "delikatne ekranowanie protonów", mamy również "protony, które ulegają subtelnym i intrygującym zmianom" oraz "ekstremalnie hydrofilowy anion" oraz, co jest dla mnie zagadką, "trzy protony cząsteczek wody". Błędów typu literówek jest niewiele. Nieco więcej jest błędów edytorskich (głównie braki spacji w części eksperymentalnej). Związek 138 i 144 są identyczne. Mimo tych drobnych potknięć ogólnie uważam, że zarówno od strony językowej jak i graficznej praca jest napisana bardzo

starannie. Wysoko oceniam również wyważoną argumentację i niepochopte wnioski, które świadczą o profesjonalizmie.

Podsumowując, uważam, że praca doktorska mgr. Krzysztofa Bąka spełnia z wszystkie wymogi dotyczące przyznania stopnia doktora nauk chemicznych. Doktorant wykazał się bardzo dobrym przygotowaniem merytorycznym, wysoką jakością pracy eksperymentalnej oraz umiejętnością analizy danych. Zrealizował dobrze sprecyzowane i ambitne zadanie badawcze oraz wykazał się starannością i dociekliwością naukową. Jakość przedstawionych wyników pozwala zakładać, że będą one docenione poprzez publikacje w bardzo dobrych czasopismach chemicznych. Dlatego wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na jakość pracy oraz jej różnorodność, świadczącą w wszechstronności Doktoranta wnoszę również o wyróżnienie pracy, o ile spełnia ona wymagania formalne macierzystej jednostki.

Agnieszka Szumna

z

Agnieszka Szumna