



Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Elżbieta Wojaczynska
Wydział Chemiczny
Politechniki Wrocławskiej
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
tel. 71 320 2410
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl

Wrocław, 5 maja 2016 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Grzegorza Pikusa
z tytułem „Statyczna chemia kombinatoryjna jako metoda syntezy
makrocyclicznych receptorów kationów i anionów”,
wykonanej w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie**

Mimo dotychczasowych osiągnięć w obszarze chemii supramolekularnej nadal szereg grup badawczych nie ustaje w poszukiwaniach nowych, bardziej selektywnych receptorów dla małych cząsteczek i jonów. Zespoły kierowane przez promotora przedłożyły do recenzji pracy doktorskiej, prof. dr. hab. Janusza Jurczaka, w Instytucie Chemii Organicznej PAN oraz na Uniwersytecie Warszawskim mogą się pochwalić szeregiem dokonań w dziedzinie syntezy połączeń makrocyclicznych oraz ich wykorzystaniem w badaniach nad chemią układów typu go – gospodarz.

Praca doktorska mgr. inż. Grzegorza Pikusa wpisuje się w główną tematykę grupy, a jej Autor postawił sobie za cel usystematyzowanie jej dotychczasowego dorobku w dziedzinie syntezy makrocyclicznych benzamidów, wykorzystanie zoptymalizowanych warunków reakcji do konstrukcji statycznych bibliotek kombinatoryjnych, zbadanie wpływu wysokiego ciśnienia na ich skład, a także syntezę nowych chiralnych receptorów anionów opartych na strukturze binaftyłu.

Praca ma układ tradycyjny i liczy 191 stron, a Autor zdecydował się dołączyć do niej 2 laminowane wkładki, na których zebrane zostały struktury zsyntezowanych związków. Stanowi to duże ułatwienie dla czytającego, w tekście rozprawy bowiem używane są konsekwentnie numery i nazwy ogólne omawianych połączeń („diamina”, „tetraamid” itd.), nie pojawiają się natomiast

pełne nazwy (co rozumiałe) ani chociażby akronimy, stosowane często przez badaczy zajmujących się chemią makrocycli (np. 18C6, TPP).

Przygotowując wstęp literaturowy stanł Doktorant przed zadaniem niełatwym. Można przypuszczać, że w rozprawach powstałych na przestrzeni ostatnich lat w grupie prof. Jurczaka do gruntownie opisane zostały wszelkie możliwe aspekty chemii supramolekularnej, w tym metodologia syntezy makrocyclicznych receptorów. Słusznie zatem Autor skupił się na wykorzystaniu statycznej chemii kombinatoryjnej do otrzymywania tego typu połączeń, a także na technikach wspomagających procesy makrocyclizacji. Przedstawiony przegląd literatury (cytowanych jest dość stosunkowo mało, bo niewiele ponad 70 pozycji) pokazuje orientację mgr. inż. Grzegorza Pikusa w poruszanej tematyce i stanowi dobre wprowadzenie do dalszej części rozprawy. Czytelnik może co prawda nieco pogubić się w stosowanych oznaczeniach. Dla przykładu, czym jest x w schemacie 2.4? Tabela sugeruje, że oznacza aminokwas lub dipeptyd, a użycie w schemacie wskazuje na krotko jego występowanie w strukturze. W Tabeli 2.3. zabrakło chyba jednej kolumny („Kwas”, jak w Tabeli 2.2). Wątpliwie ci budzi też użycie terminu „Linker”, a nawet „Linkier” (Schemat 2.2, Rysunek 2.7). Na stronie 18 mowa jest o makrocyclizacji biegnącej w benzenie w temperaturze 132 °C – oczywiście chodziło o chlorobenzen.

Zasadniczą część rozprawy stanowi opis badań własnych Doktoranta. Rozpoczyna ją opis syntezy substratów – diestrów, diamin oraz ich chlorowodorków, a następnie wzorcowych diamidów i tetraamidów w procesie makrocyclizacji. Dla wybranej pary substratów Autor dobrał warunki prowadzenia reakcji (stężenie, czas i ciśnienie), wykorzystywane następnie podczas wytwarzania statycznych bibliotek kombinatoryjnych – dwusubstratowej (mam wątpliwość, czy zasługuje ona na miano biblioteki kombinatoryjnej), trójsubstratowych i czterosubstratowych. Analiza ich składów uzyskanych pod ciśnieniem atmosferycznym oraz w warunkach wysokociśnieniowych (10 kbar) pozwoliła wysnuć wnioski dotyczące wpływu struktury substratu oraz warunków reakcji na konwersję poszczególnych reagentów oraz względnie wydajności tworzenia di- i tetraamidów. Za szczególnie ważną część rozprawy należy uznać opis syntezy chiralnych makrocyclicznych binaftyloamidów. Materiał ten został zresztą w tym roku opublikowany (G. Pikus, J. Jurczak, *Tetrahedron* **2016**, 72, 1928-1932.). W tym przypadku Autor również wygenerował odpowiednie biblioteki kombinatoryjne oraz przeanalizował ich skład, zbadał również wpływ dodatku soli na kinetykę i wydajność procesu makrocyclizacji. Odpowiednio zaprojektowane binaftyloamidy zostały wykorzystane do badania chiralnego rozpoznania anionów karboksylanowych. Rozprawa kończy syntetycznie ujęte wnioski oraz obszerną część eksperymentalną.

Mgr inż. Grzegorz Pikus otrzymał i scharakteryzował ponad 50 makrocycli: diamidów, tetraamidów oraz heksaamidów, z czego część (wielkość pochodnych binaftyłowych) została zsyntezowana po raz pierwszy. Szkoda, że te związki nie zostały wyraźnie wyróżnione w tekście

rozprawy. Do tej liczby doda nale y niewydzielane z mieszanin makrocykle hybrydowe, stanowi ce składniki bibliotek kombinatoryjnych. Przeprowadzone syntezy wskazuj na bardzo dobre opanowanie procedur eksperymentalnych stosowanych w chemii organicznej, w tym prowadzenia reakcji w aparaturze wysokoci nieniowej, a tak e technik analitycznych u ywanych do charakterystyki wyodr bnionych produktów (w szczególnoci spektroskopii NMR oraz wysoko-sprawnej chromatografii cieczowej). Zaplanowanie i przeprowadzenie serii eksperymentów opisa-nych w dysertacji, a nast pnie opracowanie niezwykle obszernego materiału eksperymentalnego wymagało bardzo du ego nakładu pracy, a przede wszystkim systematyczno ci i dyscypliny.

Mocn stron pracy jest jej szata graficzna, estetyczny i przejrzysty sposób prezentacji wyników. Zwracaj uwag czytelne, obrazowe rysunki i schematy (np. Rys. 2.1, 2.4, 2.5, 4.1, Tab. 3.6), tabele z wyra nym wskazaniem obserwowanych trendów czy blisko 60 zestawie widm i wykresów ilustruj cych przebieg miareczkowa makrocyklicznych receptorów roztworami soli tetrabutylamonowych. Przy tej obj to ci rozprawy trudno unikn bł dów w numeracji zwi zków (Schematy 2.17, 3.4, 3.7, Tabela 3.9, tekst na str. 43). Tylko cz schematów i rysunków opatrzona jest podpisami.

Jzyk rozprawy nale y uzna za poprawny, cho zdarzaj si niezr czne sformułowania, np.: „wszystkie obliczenia (...) odnosiłem do warto ci diaamidów” (str. 49), „stosunek ten oscylował wokół 3:1” (str. 55), „najbardziej optymalne” (str. 55) „jeden ekwiwalent estru (...) reagowałem z jednym ekwiwalentem (...) diaminy” (str. 72), „Wybrałem t sól, gdy ma ona zbi ony rozmiar do chiralnych soli karboksylanowych” (str. 90), „warto ci kompleksowania” (str. 90), „statycznej chemii kombinatoryjnej – wa nej dziedziny chemii supramolekularnej” (str. 100), „we fiolce NMR” (str. 130). Dziwi mog (wobec powszechnej dost pno ci programów sprawdzaj cych) pojawiaj ce si bł dy w pisowni, w znacznej cz ci pospolite literówki (np. „etery koronowe Petresena” - str. 5, „Biblioteka dwusubstratwa” – str. 52, „petent” – str. 102, „siarczanem meganzu” – str. 104), ale i powa niejsze naruszenia zasad ortografii.

W trakcie lektury dysertacji nasuwa si szereg pyta i w tpliwo ci, z których najistotniejsze pozwol sobie wypunktowa :

1. Na stronie 49 Autor pisze: „Wzgl dem diamidu przy ustalonej długo ci fali równej 195nm, ester lepiej absorbuje promieniowanie elektromagnetyczne, za tetraamid słabiej.” – nie jest jasne, czy porównywana jest absorpcja próbek o jednakowej masie (na co mogłyby wskazywa zbli one wielko ci nawa ek u ywanych w eksperymentach kalibracyjnych), czy te molowe współczynniki ekstynkcji dla $\lambda = 195 \text{ nm}$ (mo e warto byłoby zmierzy widma elektronowe?). Dlaczego odpowied detektora miałyby odzwierciedla proporcje masowe, a nie molowe składników mieszaniny? Nie w tpi , e Autor dokonał rzetelnej kalibracji w celu uzyskania dokładnych oznacze ilo ciowych, jednak opis wydaje si zbyt skrótowy.

2. Dane w przedostatniej kolumnie Tabeli 3.7 s w cz ci kopi kolumny poprzedniej.
3. Na jakiej podstawie Autor uznaje metanol za optymalny rozpuszczalnik w procesie makrocyklizacji (str. 56)?
4. Brak komentarza dotycz cego wpływu struktury substratów na skład uzyskanych bibliotek trójsustratowych pokazanych w Tabeli 3.12.
5. Brak opisu analizy widm UPLC-MS dla trój- i czterosustratowych bibliotek kombinatoryjnych. Warto było cho dla jednej z nich pokaza chromatogram oraz sposób okre lania składu mieszanin liczy cych nawet 8 składników.
6. U ycie racemicznego estru **3.4** w reakcji z diaminami (str. 71) powoduje potencjalne wzbogacenie składu produktów o tetraamid *mezo (R,S)*. Czy Autor obserwował powstawanie diastereomerycznych tetraamidów? Diastereomery mog ró ni si nieznacznie i prawdopodobnie warto ci w Tabelach 3.18-3.29 odnosz si nie do racematu, a do ich mieszaniny.
7. Zastanawia, dlaczego w celu okre lenia wpływu wył cznie ci nienia na skład bibliotek binaftyloamidów Autor nie przeprowadził cho jednego eksperymentu pod ci nieniem atmosferycznym w mieszaninie metanol-acetonitryl. Cho w tek cie rozprawy jest mowa o tym, e nie mo na bezpo rednio porównywa wyników uzyskanych dla dwóch zmiennych parametrów (cisnienie i rozpuszczalnik), we wnioskach ko cowych takie porównanie si znalazło (Tabela 4.1).
8. Czy Autor obserwował powstawanie makrocyklicznych heksaamidów wył cznie stosuj c diester b d cy pochodn binaftyłow ? Je li tak, co mo e by przyczyn jego odmiennej reaktywno ci?
9. W procedurze E (str. 108) u ywany był w glan wapnia czy w glan potasu?

Wymienione w tpliwo ci i dostrze one uchybienia nie wpływaj na ogóln pozytywn ocen rozprawy. Jej Autor uzyskał szereg warto ciowych wyników systematyzuj cych i rozszerzaj cych wiedz na temat makrocyklicznych receptorów amidowych. Posiadł równie wiedz teoretyczn i praktyczn z zakresu chemii organicznej oraz zdobył umiej tno samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Stwierdzam zatem, e spełnione zostały wszelkie wymagania stawiane tego typu opracowaniom okre lone w artykule 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zm. w Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365 oraz w Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455) i stawiam wniosek o dopuszczenie mgr. in . Grzegorza Pikusa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

E. Wójcieszyn