

dr hab. Jacek Wojaczyński
Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
ul. Fryderyka Joliot-Curie 14
50 383 Wrocław
jacek.wojaczynski@chem.uni.wroc.pl

Wrocław, 5 stycznia 2022 r.

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Huberta Hellwiga, zatytułowanej „Synteza i badanie właściwości fizykochemicznych związków makrocyclicznych zawierających atomy siarki oraz tlenu lub azotu”, wykonanej w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach

Przedmiotem recenzji była praca doktorska mgr. Huberta Hellwiga, wykonana w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Promotorem był dr hab. Piotr Kuś, profesor uczelni, a promotorem pomocniczym – dr Maria Książek. Rozprawa dotyczy szczególnej grupy związków makrocyclicznych – siarkowych analogów eterów koronowych. Właściwie od 1987 roku i Nagrody Nobla z chemii dla Charlesa Pedersena, Donalda Crama i Jeana-Marie Lehna za badania cyklicznych polieterów zdolnych do selektywnego oddziaływania z jonami metali alkalicznych rozpoczął się dynamiczny rozwój chemii supramolekularnej. Wśród licznych otrzymanych analogów tych makrocycyli stosunkowo niewiele uwagi poświęcono układom zawierającym siarkę. Z jednej strony może to wynikać z odmiennych preferencji koordynacyjnych (mniejsze powinowactwo do jonów metali alkalicznych), z drugiej – na pewno z trudności syntetycznych. Jednym z ograniczeń jest chociażby stosowanie jako niektórych prekursorów bis(haloalkilo)sulfidów – iperytu i jego analogów, związków o wysokiej toksyczności i uciążliwych dla środowiska. Opracowanie dróg syntezy przewyciężających te problemy stanowi niewątpliwie poważne wyzwanie i z nim właśnie zmierzył się mgr Hubert Hellwig w ramach swojej pracy doktorskiej.

Rozprawa ma tradycyjną formę jednolitego tekstu, którego zasadniczymi częściami są cel pracy, wstęp literaturowy, część badawcza (podzielona na opis syntez, analizę struktur rentgenowskich, widm NMR oraz widm elektronowych), część eksperymentalna, podsumowanie i spis literatury. Całość liczy 231 stron.

Cel rozprawy – synteza nowych eterów koronowych zawierających pierścieni aromatyczny i (w większości) dodatkowe atomy donorowe oraz zbadanie ich zdolności do koordynacji jonów metali przejściowych – określony został w sposób dość ogólny. Nie zaszkodziłby schemat pokazujący, jakie konkretnie makrocycyle i na jakiej drodze planowano otrzymać. W jaki sposób dokonany został wybór kationów? Czy Autor planował wykorzystać w jakiś sposób otrzymane związki kompleksowe? Dalsza część rozprawy sugeruje, że celem mogłoby być też określenie ich aktywności biologicznej, choć (być może z braku czasu albo z powodu ograniczeń związanych z pandemią) odpowiednie badania miały dość ograniczony zakres.

Przegląd literatury poprzedza jeszcze spis stosowanych oznaczeń, zwłaszcza akronimów używanych do opisu makrocykli. Jest to cenna pomoc zwłaszcza w sytuacji, gdy poszczególne związki nie są opatrzone numerami. Taka numeracja oczywiście nie jest konieczna, chociaż przeważnie ułatwia zadanie zarówno piszącemu (który nie musi używać pełnych nazw), jak i czytającemu, który może zorientować się w tym, czy dany związek już się pojawił w tekście. Spis skrótów, zawierający również takie, które powinny być oczywiste dla chemików (być może powstał również z myślą np. o młodszych adeptach chemii, którzy będą w przyszłości korzystać z tekstu pracy) mógłby być uporządkowany wg jakiegoś klucza, na przykład alfabetycznie.

Wstęp literaturowy zawarty na 28 stronach rozpoczyna krótka historia odkryć w dziedzinie eterów koronowych i ich siarkowych analogów. Doktorant przedstawia stosowaną nomenklaturę, metody syntezy tych połączeń, a szczególnie dużo uwagi poświęca ich chemii koordynacyjnej. Tiaetery jawią się jako dobre ligandy dla miękkich kationów metali przejściowych (jony wymienione są na stronie 23 w dość przypadkowej kolejności), tworząc dużą różnorodność struktur. Z tekstu można wywnioskować, że trudno przewidzieć z góry, jaki sposób koordynacji zaobserwujemy, łącząc określony jon centralny z wybranym makrocyklem. Część literaturowa napisana jest w sposób kompetentny, choć miejscami chaotyczny. Przydałoby się krótkie podsumowanie stanu badań i określenie na tym tle, jakie nieznanne dotychczas modyfikacje są przedmiotem pracy. W kilku miejscach oczekiwałbym też więcej rysunków i schematów, na przykład zupełnie brak ich w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3; również opis egzokoordynacji na stronie 24 zyskałby na czytelności, gdyby odpowiednie układy zilustrować.

Opis badań własnych rozpoczyna Autor od przedstawienia wyników poszczególnych syntez, poczynając od kilkunastu prekursorów, poprzez porównywalną liczbę różnych makrocykli, po kompleksy (ich otrzymywanie zostało opisane zbiorczo, w dużym skrócie). Zdecydowana większość związków, w tym wszystkie tiaetery koronowe oraz ich pochodne zawierające jony metali, została zsyntezowana po raz pierwszy. Identyfikacja części z nich (zwłaszcza związków kompleksowych) oparta była na pomiarach dyfrakcji promieni rentgenowskich. Poszczególne struktury mgr Hubert Hellwig opisał szczegółowo, podając długości kluczowych wiązań, kątów torsyjnych, a także występujących kontaktów międzycząsteczkowych. Tekst został bogato zilustrowany poglądowymi rysunkami przedstawiającymi, między innymi, jednostkę asymetryczną, rozmieszczenie cząsteczek w komórce elementarnej i wspomniane kontakty. Za wartościowe uważam porównania różnych konformacji ligandów, a szczególnie – ligandów i kompleksu (rys. 68), świetnie obrazujące plastyczność otrzymanych makrocykli. Dysponują one kilkoma donorami, nierzadko o różnym charakterze (S/O/N) i chociażby przykład kompleksów tworzonych przez ligand MeBz[9]aneS₂O pokazuje, że mogą one być wykorzystywane w różnym stopniu w zależności od jonu metalu.

Kolejny fragment poświęcił Autor przedstawieniu przykładowych widm magnetycznego rezonansu jądrowego (¹H i ¹³C NMR), które pozwoliły zidentyfikować otrzymane makrocykle oraz kompleksy z palladem(II) i platyną(II). W większości przypadków sygnały spektralne zostały przypisane poszczególnym grupom jąder, między innymi dzięki zastosowaniu pomiarów korelacyjnych. Zestawienia widm ligand – kompleks dowodzą zmian konformacyjnych wywołanych przez koordynację jonu metalu. Autor obserwował również powstawanie kompleksów, rejestrując widma elektronowe dla odpowiednich mieszanin o stopniowo zmieniającym się składzie. Jednak nie we wszystkich przypadkach można było interpretować widoczne zmiany jako efekt tworzenia połączeń o określonej stechiometrii. Elementem prac własnych jest też umieszczona w części

eksperymentalnej prezentacja badań biologicznych – być może Autor chciał w ten sposób zaznaczyć swój mniejszy udział w tych analizach.

Pewne wątpliwości budzi zastosowana konstrukcja części badawczej. Odrębne przedstawienie syntez, struktur rentgenowskich oraz wyników analiz widm nie pozwala na wytworzenie spójnego obrazu. Wprawdzie Autor w części spektroskopowej powołuje się na informacje uzyskane z badań krystalograficznych (przede wszystkim dotyczące stechiometrii kompleksów), jednak moim zdaniem lepiej byłoby kolejno przedstawiać syntezę i kompletną charakterystykę poszczególnych związków. Oczywiście należy pamiętać, że wyniki nie muszą być spójne, ponieważ poszczególne metody pozwalają określić strukturę bądź w stanie stałym, bądź w roztworze, a próbki badane technikami NMR i UV-Vis mają różny zakres stężeń. Zabrakło też jakiegoś zbiorczego schematu, zestawiającego otrzymane tiaetery koronowe oraz ich kompleksy.

W dalszej części pracy umieszczony został opis procedur eksperymentalnych oraz charakterystyka otrzymanych związków (NMR, IR, UV-vis, brakuje jednak widm masowych bądź analiz elementarnych). Dla potwierdzenia identyfikacji i czystości prekursorów i części makrocykli umieścił Autor odpowiednie widma NMR. W tabelach zebrane zostały dane dotyczące 20 struktur rentgenowskich. Podsumowanie zawiera streszczenie poszczególnych rozdziałów oraz dość skrótowo przedstawione wnioski, w których Doktorant podkreśla główne osiągnięcie pracy - otrzymanie i scharakteryzowanie 11 nowych tiaeterów koronowych oraz ich kompleksów (tu również przydałby się rysunek!), co oznacza, że postawiony cel badawczy został osiągnięty. Całość zamyka starannie sporządzony spis literatury, z podaniem tytułów i symboli doi poszczególnych publikacji.

Nie można wiele zarzucić stronie językowej rozprawy. Napisana jest poprawną polszczyzną, niewiele jest niezręcznych sformułowań – może zamiast „krótkie kontakty” lepiej brzmiałyby „bliskie”. Techniki NMR i UV-Vis określa Autor mianem „spektrometrii”, choć powszechnie używa się w ich przypadku słowa „spektroskopia”. Na stronie 27 „egzodentna konformacja” powinna być zastąpiona przez „koordynację”, na stronie 176 zamiast „Państwowej” Akademii Nauk powinna być „Polska”. W nielicznych miejscach brak przecinków, zdarzają się też nadmiarowe – przed „a” i „niż” niewprowadzającymi zdania. Niewiele jest literówek; należy podkreślić, że pod względem edytorskim rozprawa przygotowana została w sposób bardzo staranny.

Praca ma bogatą szatę graficzną; z ponad 150 rysunków blisko połowa przedstawia struktury krystaliczne, a trzecia część – widma jądrowego rezonansu magnetycznego. Struktury zaprezentowane są w sposób czytelny, z podaniem najistotniejszych parametrów, kontaktów międzyatomowych, rozmieszczenia cząsteczek w komórce – co wymagało wybrania odpowiednich rzutów. Jedynie w przypadku rysunku 33 otoczenie koordynacyjne jonu Pd²⁺ wydaje się nie najszcześliwiej przedstawione. Również widma NMR zawierają wszystkie niezbędne informacje. Oczywiście nie zabrakło też (nienumerowanych) schematów syntez w rozdziale 4.1. (heteroatomy w strukturach mogłyby być większe, jak na rysunkach 1 i 2).

Niewątpliwym osiągnięciem mgr. Huberta Hellwiga jest skuteczna synteza większości zaplanowanych (a także kilku nieoczekiwanych) związków chemicznych – prekursorów do otrzymywania tiaeterów koronowych, samych makrocykli oraz wykazanie ich zdolności do koordynacji różnych jonów metali przejściowych. Niełatwym, wbrew pozorom, zadaniem było także otrzymanie kompleksów w postaci monokryształów odpowiednich dla badań dyfrakcyjnych. Lektura rozprawy dowodzi tego, że jej Autor posiadał najważniejsze umiejętności w zakresie planowania syntez, prowadzenia ich (z reguły w warunkach

beztlenowych), wydzielania i oczyszczania produktów oraz ich podstawowej charakterystyki fizykochemicznej. Nawiasem mówiąc, zdolności te zostały już zauważone, gdyż mgr Hubert Hellwig został w 2020 roku zatrudniony jako specjalista ds. syntezy organicznej w Adamed Pharma S.A.

Rozprawa sprawia pozytywne wrażenie ilością uzyskanych wyników, pozostawiając jednak pewien niedosyt zwłaszcza w kwestii dyskusji, zestawień i porównań, odniesień do stanu badań, podkreślenia, jakie osiągnięcia zasługują na szczególną uwagę. Pewne informacje wymagają uzupełnienia, rodząc pytania, z których część przedstawiam poniżej, oczekując odpowiedzi podczas obrony pracy.

1. Czy po otrzymaniu przedstawionej serii związków koordynacyjnych Autor zaobserwował jakieś prawidłowości, pozwalające przewidywać, jaka struktura powstanie – które atomy donorowe będą zaangażowane w koordynację, jaka będzie stechiometria?

2. Z części eksperymentalnej wynika, że w syntezie kompleksów stosowana była proporcja metal:ligand równa 1:1. Czy testowane były też inne stechiometrie? Interesujące mogłoby być otrzymanie różnych kompleksów z tych samych substratów. Czy stosowane były także inne źródła jonów metalu (np. octany, acetyloacetoniany)?

3. Część kompleksów nie została scharakteryzowana techniką NMR – jak pisze Autor na stronie 119 – ze względu na słabą rozpuszczalność w stosowanych rozpuszczalnikach bądź paramagnetyzm (być może także ze względu na ich labilność). Możliwa jest jednak rejestracja widm niektórych układów zawierających niesparowane elektrony, co dostarcza cennych informacji o strukturze elektronowej. W przypadkach kompleksów dwurdzeniowych oddziaływanie centrów metalicznych niekiedy również umożliwia wykonanie pomiaru. Czy podejmowano takie próby?

4. Koordynacja jonu metalu (Pd(II), Pt(II)) powoduje zmiany przesunięć chemicznych sygnałów w widmie NMR, można także oczekiwać zróżnicowania części sygnałów w widmie protonowym. Czy, zdaniem Autora, można byłoby określić powiązane zmiany konformacyjne wykonując odpowiednie obliczenia, np. z wykorzystaniem teorii funkcjonału gęstości (DFT)?

5. Czy – podobnie jak w przypadku wybranych układów badanych techniką UV-vis – Autor badał stopniowe powstawanie kompleksów mierząc widma NMR?

6. Można oczekiwać, że makrocykle zawierające dwie jednostki toliłowe (typu bis(MeBz)) będą tworzyć się jako statystyczna mieszanina regioizomerów różniących się położeniem grupy metylowej. Czy Autor zaobserwował jakąś preferencję? Na rysunkach ze stron 54 i 118 można odnieść wrażenie, że mamy do czynienia z czystym izomerem typu „*trans*” – czy tak jest w istocie i jeśli tak, w jaki sposób rozdzielono dwie formy?

7. W części eksperymentalnej brak opisu eksperymentów, które nie zakończyły się powodzeniem – np. bromowania, a także utleniania siarki w związku MeBz[9]aneS₂O. W jakich warunkach prowadzono to utlenianie (stężenie utleniacza, sposób jego dodawania, ewentualny katalizator)? Nawiasem mówiąc, zastosowanie odpowiedniego katalizatora dałoby szansę na otrzymanie interesujących, optycznie aktywnych pochodnych sulfinyłowych.

8. W opisie testów aktywności biologicznej wspomniane jest porównanie działania kompleksów z samym CuCl₂, nie udało mi się jednak znaleźć komentarza na temat wpływu tej soli na badane linie komórkowe. Zwykle w badaniach cytotoksyczności sprawdza się w celach porównawczych działanie związku na komórki niezmienione chorobowo, na przykład mysie fibroblasty. Czy przeprowadzono takie testy?

Powyższe pytania i uwagi nie deprecjonują twórczego wkładu mgr. Huberta Hellwiga w rozwój chemii związków makrocyklicznych i jego wartościowych osiągnięć opisanych

w rozprawie, które mogą, moim zdaniem, stanowić podstawę do nadania stopnia doktorskiego.

Brak w tekście pracy informacji o tym, czy wyniki były prezentowane na konferencjach naukowych. W części zostały natomiast opublikowane w artykule w *Physical Chemistry Chemical Physics* (IF = 3,7), a zakres wstępu literaturowego do pewnego stopnia pokrywa się z materiałem przeglądu zamieszczonego w *Wiadomościach Chemicznych* w 2021 roku. Mgr Hubert Hellwig jest ponadto współautorem 4 innych publikacji: dwóch dotyczących analizy rentgenostrukturalnej pochodnych alkaloidów (*Monatshefte für Chemie, Forensic Toxicology*), a także w *Journal of Molecular Liquids* oraz w *Journal of Electrochemical Society*, co wskazuje na wszechstronność jego zainteresowań badawczych. Sześć artykułów opublikowanych w ciągu trzech lat stanowi dobry dorobek na tym etapie rozwoju naukowego.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymagania ustawowe i zwyczajowe stawiane opracowaniom tego rodzaju i wnoszę o dopuszczenie mgr. Huberta Hellwiga do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Jerzy Wojcieszyn

