

Prof. dr hab. Stefan Lis
Kierownik Zakładu Ziem Rzadkich
Umultowska 89b
61-614 Poznań
email: bis@amu.edu.pl
tel. (+48-61) 8291679

Poznań, 21.09.2016

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Natalii Gutowskiej pt.: **"Synteza i właściwości kompleksujące wybranych ligandów makrocyklicznych zbudowanych na bazie pierścienia cyklotrifosfazenowego"**, wykonanej w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego

Rozprawa doktorska mgr Natalii Gutowskiej, wykonana pod kierownictwem prof. dr hab. Grzegorza Andrijewskiego i promotora pomocniczego dr Piotra Selingera, na Wydziale Chemii UŁ, skupia się na syntezie reaktywnych ligandów jedno- i dwukoronowych makrocyklicznych pochodnych cyklotrifosfazenu oraz zbadaniu ich właściwości kompleksujących i określeniu sposobu kompleksowania wybranych jonów metali, głównie Ag^+ , oraz Ca^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , i Pb^{2+} , z wykorzystaniem technik potencjometrycznych, spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego NMR i spektrometrii mas z jonizacją metodą elektrorozpylania ESI-MS.

Tematyka badań tej dysertacji jest bardzo aktualna i wpisuje się w szeroko zakrojony obszar badań współczesnej chemii makromolekularnej odnoszącej się do tworzenia układów typu „gość-gospodarz” w procesie rozpoznania molekularnego. Ten złożony, podwójnie komplementarny, proces polega na tworzeniu się struktury (architektury) makrocyklicznych połączeń w wyniku wzajemnego dopasowania cząstek i miejsc aktywnych receptora i substratu, z uwzględnieniem czynników elektronowo-energetycznych oraz geometryczno-sterycznych. Badania nad syntezą i właściwościami wiążącymi związków makrocyklicznych znane są od drugiej połowy XX wieku (badania Pedersena 1967) i ze względu na ich aplikacyjny charakter mają ciągle duże znaczenie. Związki te i ich kompleksy znajdują mianowicie zastosowanie w dziedzinach technologii chemicznej i chemii analitycznej, m.in. jako nośniki jonowe w procesach ekstrakcji i transportu jonów, oraz do wytwarzania elektrod jonoselektywnych, a także jako środki o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwnowotworowym.

Autorka pracy jasno przedstawiła cel swoich badań, wskazała zakres zaplanowanych prac eksperymentalnych i przeprowadziła konsekwentną ich realizację. Mgr Natalia Gutowska wypełniając bardzo rozległy, wieloetapowy zakres badań wykonała: syntezę prekursorów jedno-

i dwukoronowych pochodnych chlorofosfazeno oraz reakcje ich substytucji nukleofilowej z piperydyną i morfoliną. Wyznaczyła bezpośrednią metodą potencjometryczną stałe trwałości dla uzyskanych pochodnych z jonami srebra(I) oraz określiła sposób wiązania badanego kationu z ligandami; oraz pośrednią metodą potencjometryczną stałe trwałości dla jednokoronowej pochodnej zawierającej w swojej strukturze cztery podstawniki piperydynylowe z jonami Ag^+ , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} i Pb^{2+} ; potwierdziła skład oraz wykazała tworzenie się różnych form kompleksów dla pochodnych jednokoronowych z tymi jonami oraz dokonała oceny stabilności nieskompleksowanych jednokoronowych ligandów badając mechanizm ich fragmentacji (ESI-MS/MS). Ponadto zbadała sposób wiązania jonów srebra(I) przez ligandy mostkowe zawierające w swojej strukturze atomy siarki.

Recenzowana rozprawa doktorska jest napisana według klasycznego schematu, tj. zawiera *wstęp i cel pracy*, *część teoretyczną*, w której Autorka zamieściła *przegląd literatury*, *część doświadczalną*, bogatą w wyniki pomiarów i szczegółową ich dyskusję (39 tabel, 24 wykresy, 74 rysunki i 58 schematów), *podsumowanie i wnioski*, prawidłowo zestawiony *spis cytowanej literatury*, streszczenie oraz wykaz swoich osiągnięć naukowych. Całość obszernego materiału dysertacji zamieszczona jest na 242 stronach, z zachowaniem odpowiednich proporcji pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Opracowana wnikliwie przez mgr Natalię Gutowską literatura tematu jest bardzo bogata, obejmuje mianowicie 226 pozycji i uwzględnia ważne, oraz wedle mojego rozeznania aktualne, publikacje z tej dziedziny. Świadczy to o dobrej znajomości przedmiotu badań przez Autorkę. Chciałbym z uznaniem podkreślić, że Autorka bardzo umiejętnie i wyczerpująco wykorzystwała zebrane przez siebie źródła i powiązała ich treści z badaniami własnymi.

Doktorantka w części teoretycznej szczegółowo omawia badania obejmujące: fizykochemiczne właściwości cyklofosfazenów i liczne ich reakcje, takie jak: substytucji nukleofilowej, alkoholizy, fenolizy i tiolizy, aminolizy oraz reakcje ze związkami dinukleofilowymi. Charakteryzuje poszczególne grupy związków makrocyklicznych, uwzględniając czynniki wpływające na tworzenie się kompleksów typu gość-gospodarz, takie jak komplementarność, efekty: makrocykliczny i makrobicykliczny oraz donorowe atomy (O, N i S) i solwatację. Ponadto, w zwięzły sposób, przedstawia opis receptorów molekularnych (etry koronowe, kryptandy i lariat etery) oraz makrocyklicznych pochodnych cyklotrifosfazenu, takich jak związki PNP-lariat eterów z mononukleofilami i dinukleofilami, umożliwiając czytelnikowi dobre wprowadzenie do prowadzonych prac doświadczalnych.

Mgr Natalia Gutowska w swojej zsyntetyzowała i/lub zbadała właściwości kompleksotwórcze grupy nowych ligandów reaktywnych makrocyklicznych, należących do grupy chlorocyklofosfazeno-koronadów. Otrzymane związki, jedno i dwukoronowe prekursorzy oznaczone odpowiednio jako [MA(4)] i [BA(2)], zawierające trójczłonowe fragmenty -P=N-P nieorganicznego pseudo-aromatycznego pierścienia P_3N_3 , wbudowanego w strukturę eteru

koronowego poddała dalszej modyfikacji. Na ich bazie doktorantka otrzymała ligandy tzw. lariat etery. Są to etery koronowe z grupami bocznymi, zawierającymi elektrodonorowe atomy, które mogą współtworzyć połączenia w procesie kompleksowania z kationami metali z atomami tlenu szkieletu makrocyklicznego. Grupy boczne przyłączone są do tzw. *pivot* atomów (C,N,P), które stanowią centra rozgałęzienia, w przypadku tej rozprawy są to atomy P.

Nowe ligandy otrzymane zostały przez modyfikację dwóch reaktywnych makrocyklicznych prekursorów eteru koronowego z wbudowaną w pierścień polieterowy chlorową pochodną cyklotrifosfazenu. Modyfikacja polegała na zastąpieniu tomów chloru cyklicznymi aminami drugorzędowymi tj. piperydyną (**Pd**) i morfoliną (**Morf**).

Reakcje prekursora jednokoronowego **MA(4)** [1,3-(oksytetraetylenoksy)-1,3,5,5-tetrachlorocyklotrifosfazen] z piperydyną (**Pd**) i morfoliną (**Morf**) prowadziły do otrzymania *lariat* eterów, oznaczonych jako **MA(4)Pd** i **MA(4)Morf**, zostały przeprowadzone w oparciu o procedury opisane wcześniej. Natomiast związki powstałe w reakcji dwukoronowego prekursora **BA(2)** [1,1,3,5-(oksytetraetylenoksy)-3,5-dichloro-cyklotrifosfazen] z piperydyną **BA(2)Pd** i morfoliną **BA(2)Morf** stanowią nową grupę ligandów, które nie były wcześniej opisane w literaturze.

Wszystkie zsyntetyzowane w wyniku reakcji substytucji nukleofilowej ligandy z podstawnikami piperydynylowymi i morfolinyłowymi Autorka pracy poddała badaniom polegającym na określeniu ich właściwości kompleksotwórczych w roztworach acetonitrylu i metanolu. Badania zostały wykonane głównie w celu wyznaczenia stałych trwałości jonami srebra (I), z użyciem bezpośredniej metody potencjometrycznej, oraz określenia sposobu wiązania badanego kationu (NMR) z tymi ligandami.

Autorka w przypadku jednokoronowej pochodnej, zawierającej w swojej strukturze cztery podstawniki piperydynylowe, wyznaczyła również stałe trwałości kompleksów z jonami Ca^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} i Pb^{2+} w roztworze metanolu, z wykorzystaniem pośredniej metody potencjometrycznej. Celem tych badań sprawdzenie powinowactwa tego liganda do innego kationu [niż Ag(I)], jednak otrzymane wartości stałych trwałości dla poszczególnych układów były niskie. Fakt ten stanowił uzasadnienie zaniechania tego typu pomiarów dla pozostałych trzech pochodnych. Interesującym elementem tej rozprawy są badania związane z określeniem sposobu wiązania jonów srebra(I) przez ligandy mostkowe, oznaczone jako **MA(B-B)MES(4)Az** i **MA(B-B)MES(4)Pir** zawierające w swojej strukturze atomy siarki.

Mgr Natalia Gutowska na podstawie logicznie zaprojektowanych zadań badawczych oraz konsekwentnego ich wykonania oraz dojrzałej dyskusji zrealizowała zakładane cele, uzyskując wiele interesujących wyników. Doceniam staranność, ale też wielką czaso- i praco-chłonność przeprowadzonych badań, zwłaszcza polegających bardzo skrupulatnym wykonaniu licznych eksperymentów w zakresie miareczkowania potencjometrycznego, celem wyznaczenia stałych trwałości kompleksów omawianych kompleksów. Satysfakcjonująca jest dyskusja odnosząca się do interpretacji wyników NMR i spektrometrii mas ESI-MS.

Autorka, w ramach realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej, uzyskiwała szereg wartościowych wyników, z których do najważniejszych należy zaliczyć:

1. Zsyntetyzowanie reaktywnych ligandów makrocyklicznych chlorocyklofosfazeno-koronadów (jedno- i dwukoronowych) oraz ich zmodyfikowanych form z piperydyną i morfoliną, typu lariat eterów. Należy zauważyć, że powstałe związki dwukoronowe **BA(2)Pd** oraz **BA(2)Morf** stanowią nową, dotychczas niebadaną, grupę ligandów.
2. Określenie form specjacyjnych kompleksów i ich stałych trwałości dla jednokoronowej makrocyklicznej pochodnej **Ma(4)Pd** z jonami Ag(I), jako AgL, AgL₂ i Ag₂L, w obydwóch użytych rozpuszczalnikach (metanol i acetonitryl), wykazując preferencję tworzenia się formy **AgL** (1:1, jako najtrwalszej), co mgr Gutowska słusznie odniosła do różnicy w solwatacji jonów srebra, stereochemii kompleksów i efektu indukcyjnego wpływu podstawników.
3. Wyznaczenie form kompleksów AgL i AgL₂ dla jedno koronowej pochodnej Ma(4)Morf, wskazując jako bardziej trwałą formę sandwiczową **AgL₂**, oraz obserwując jednocześnie wystąpienie efektu lariatowego w procesie kompleksowania jonów srebra w roztworze metanolu.
4. Określenie 5 form specjacyjnych kompleksów Ag₂L, AgL, AgL₂, AgL₂ i AgL₄ oraz wartości ich stałych trwałości dla dwukoronowych makrocyklicznych **BA(2)Pd** i **BA(2)Morf** z większą liczbą miejsc wiążących. Forma kompleksu AgL (1:1) w tym przypadku jest najtrwalszą, co warunkują względy steryczne tych ligandów, z silniejszą solwatacją w acetonitrylu.
5. Określenie mechanizmu i dróg fragmentacji kompleksów **Ma(4)Pd** i **Ma(4)Morf** z dwudodatnimi jonami metali Ca, Cd, Cu i Pb, w relacji do trwałości tych kompleksów.
6. Wykazanie różnorodności form kompleksów jonów srebra(I) z ligandami mostkowymi **MA(B-B)MES(4)Az** i **MA(B-B)MES(4)Pir**, zawierającymi w swojej strukturze atomy siarki. Większa trwałość obserwowanej formy kompleksów AgL jest efektem zarówno liczby atomów siarki w mostku (z 6 atomami S kompleksy bardziej stabilne niż odpowiednio z 4 atomami S) jak również związana jest z efektem zawady sterycznej stwarzanej przez podstawniki pirolidynylnowe (większe niż azyrydynylnowe).

Chciałbym podkreślić, że rozprawa doktorska mgr Natalii Gutowskiej jest wykonana i napisana bardzo profesjonalnie, zawiera bogatą, wielowątkową dyskusję wyników oraz logiczne i wyczerpujące wnioski. Należy docenić staranność przeprowadzanych pomiarów i dużą wnikliwość Doktorantki w rozwiązywaniu zagadnień badawczych oraz umiejętność logicznej konfrontacji otrzymanych przez Nią wyników z danymi innych autorów. Przeważająca część wyników pracy Doktorantki, wchodząca w zakres tej rozprawy, została już pozytywnie zweryfikowana poprzez opublikowanie 4 prac w prestiżowych czasopismach naukowych, takich jak New J. Chem (2 prace) i RSC Advances (2 prace). Czasopisma te przestrzegają rygorystycznych procedur oceny przysyłanych im artykułów, co świadczy o wysokiej wartości

naukowej tych prac i potwierdza elementy nowości naukowej w nich zawarte. Z uznaniem chciałbym też wskazać na wyróżniającą się stronę graficzną tej dysertacji.

W pracy doktorskiej mgr Natalii Gutowskiej brakuje mi krótkiego podrozdziału odnoszącego się do liczenia stałych trwałości badanych kompleksów z użyciem oprogramowania HYPERQUAD 2003, w relacji do uzyskanych wyników miareczkowania (tabele) i wykresów zależności (zależności SEM i pAg w funkcji vt). Objaśnienie w tym zakresie wpłynęłoby zapewne korzystnie na lekturę tej obszernej pracy, np. poprzez możliwość wyeliminowania niektórych tabel.

Brakuje mi też wskazania motywacji do badań z ligandami mostkowymi zawierających w swojej strukturze atomy siarki, oraz podania opisu odnoszącego się do otrzymywania, bądź chociażby krótkiej informacji dotyczącej ich pochodzenia, identyfikacji, czystości, etc., - oznaczonych jako **MA(B-B)MES(4)Az** i **MA(B-B)MES(4)Pir**. Ligandy te Autorka włączyła do badań, w ramach niniejszej dysertacji, pod kątem określenia sposobu wiązania jonów Ag(I). Nie znajduję również informacji (odniesienia do literatury) nt. mikrostałych trwałości tych ligandów z jonami Ag(I) (Tabela 38, str. 199), oprócz tej, że zostały one opracowane przed rozpoczęciem pracy doktorskiej w zespole promotora.

Z obowiązku recenzenta chciałbym też zwrócić uwagę na występujące w recenzowanej pracy, nieliczne uwzględniając jej objętość, drobne uchybienia, oraz niezręczne sformułowania, przykładowo:

- na str. 24 i 118 Autorka pisze: z *dwoma* cząsteczkami zamiast **dwierema**;
- zsyntezowany zamiast **zsyntetyzowany** (w całej pracy);
- luka intramolekularna zamiast **wewnątrzcząsteczkowa**;
- w Tablicy w punkcie **IV Oznaczenia substratów i produktów**, jako kody literowe użyte zostały wyrażenia **TRIMER** i **Pd** (nie jest oczywiście błędem, jednakże nazwy te w chemii mają swoje określone znaczenia, zwłaszcza Pd może być mylony z symbolem chemicznym palladu);
- str. 112 znajdujemy jon jest „zagnieżdżony” zamiast **umieszczony**, ewentualnie **enkapsulowany**, natomiast na str. 11, 213 Autorka pisze *lepiej* kompleksuje, zamiast **silniej**, ewentualnie **tworzy trwalszy kompleks**.

Mgr Natalia Gutowska używa określenia „*twarde atomy*” zamiast „**twarde kwasy**” (zasady), mając zapewne na uwadze teorię Pearsona (1963) twardych i miękkich kwasów (zasad).

Ponadto, dostrzegam brak podpisów przy zamieszczonych schematach. Wprowadzenie ich, jak ma to miejsce w przypadku rysunków i wykresów, ułatwiłoby czytelnikowi lekturę pracy. Z kolei w przypadku Tabel z wynikami miareczkowania i wykresów (zależności SEM i pAg w funkcji vt [ml]) nie znajdujemy odniesienia do nich tekście pracy, co utrudnia czytelnikowi śledzenie wyników rozprawy.

Poczynione powyżej uwagi nie zmieniają w najmniejszym stopniu mojej opinii o bardzo wysokiej wartości naukowej rozprawy doktorskiej mgr Natalii Gutowskiej. Chciałbym z uznaniem wskazać również na znaczny już dorobek naukowy kandydatki do stopnia doktora, obejmujący m.in. wspomniane wcześniej cztery prace ogłoszone w czasopismach o najwyższej naukowej randze. Ponadto mgr Gutowska wykazuje w swoim dorobku 4 inne, nie wchodzące w zakres rozprawy, publikacje oraz 10 komunikatów naukowych, w tym dwa ustne, prezentowanych podczas krajowych (9) lub międzynarodowych (1) konferencji naukowych.

Nadmieniam, że recenzowana rozprawa doktorska jest napisana bardzo starannie, dobrym stylem i poprawnym, profesjonalnym językiem. Podkreślane powyżej cechy tej dysertacji wyraźnie wykazały, że zawiera ona szereg elementów nowości naukowej.

Reasumując, z uznaniem stwierdzam, że przedstawioną do recenzji pracę doktorską mgr Natalii Gutowskiej oceniam bardzo wysoko i informuję Wysoką Radę Wydziału Chemii UŁ w Łodzi, że spełnia ona wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim (określone w art. 13 ustawy z dnia 14.03.2003r. "O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki" (Dz. U. nr 65/03, poz. 595) oraz w rozporządzeniu Ministra Edukacji Narodowej i Sportu z dnia 15.01.2004r. „W sprawie szczegółowego trybu prowadzenia czynności w przewodach doktorskim i habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora" (Dz. U. nr 15/04, poz. 128) i wnoszę o dopuszczenie mgr Natalii Gutowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. **Jednocześnie, uznając wysoką wartość naukową niniejszej pracy doktorskiej popartą wysokim, profesjonalnym poziomem przeprowadzonych badań, merytoryczną dyskusją wyników i wskazanymi wcześniej elementami nowości naukowej, oraz znaczącym dorobkiem naukowym Doktorantki, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Chemii UŁ w Łodzi z wnioskiem o wyróżnienie tej rozprawy.**

