

Wydział Chemii

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Natalii Gutowskiej

pt. **“Synteza i właściwości kompleksujące wybranych ligandów makrocyklicznych**

zbudowanych na bazie pierścienia cyklotrifosfazenowego”

wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego

promotor dr hab. Grzegorz Andrijewski prof. UŁ

promotor pomocniczy dr Piotr Seliger

Tematyka przedstawiona w recenzowanej rozprawie dotyczyła badań z chemii koordynacyjnej w roztworze obejmującej badania stałych trwałości kompleksów i ich charakterystyki strukturalnej w roztworze. Proponowana grupa ligandów makrocyklicznych otrzymanych z fosfazenów zawierających funkcję koronową została zmodyfikowana dodatkowo donorowymi grupami funkcyjnymi zawierającymi heterocykliczne aminy – piperydinę, morfolinę, pirolidynę, azyrydynę i mostkującymi tiodietanotiol i oksydietanotiol. Jako metale centralne Doktorantka wybrała jony Ag(I), Cu(II), Cd(II), Pb(II) i Ca(II), które łatwo tworzą kompleksy z ligandami makrocyklicznymi oraz są ważnymi pierwiastkami w chemii nieorganicznej, toksykologii i pełnią istotną rolę w chemii bionieorganicznej.

Otrzymane nowe makrocykliczne etery lariatowe, stanowią atrakcyjną grupę związków o potencjalnym dużym znaczeniu praktycznym, głównie o charakterze antyrakowym. Dobór takich ligandów wynika także z ich interesujących właściwości koordynacyjnych, jako specyficznych akceptorów koronowych metali i potencjalnym zastosowaniem w ekstrakcji metali, szczególnie izotopów promieniotwórczych, elektrod jonoselektywnych, lub w poszukiwaniach związków o działaniu antybakteryjnym bądź antynowotworowym. Można

przyjąć, że tematyka rozprawy jest więc aktualna i atrakcyjna naukowo, o czym świadczą publikacje Autorki związane z rozprawą.

Doktorantka postawiła tezę o konieczności modyfikacji strukturalnej ligandów poprzez reakcje substytucji nukleofilowej lub polikondensacji i uzyskania w ten sposób atrakcyjnych ligandów makrocyclicznych dla reakcji kompleksowania w roztworze. Te założenia sformułowała w postaci celów naukowych rozprawy czyli: (a) synteza ligandów jedno- i dwukoronowych podstawionych piperidyną i morfoliną, (b) badania ich właściwości kompleksotwórczych, (c) określenie centrów koordynacji i składu sfery koordynacyjnej kompleksów Ag(I), Cu(II), Cd(II), Pb(II) i Ca(II).

Osiągnięcie zamierzonych celów naukowych, sformułowanych we wstępie do rozprawy, wymagało wykonania oprócz syntezy ligandów, także wyznaczenia stałych trwałości kompleksów, zbadania ich składu i sposobu koordynacji ligandu metodami spektrometrii mas (ESI-MS) oraz analizy widm ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR. Na marginesie formułowania celów, wolałbym wyodrębnić rozdział po przeglądzie stanu badań w części literaturowej rozprawy.

Rozprawa zawiera 238 stron z wyodrębnionymi w klasycznym układzie wstępem, częścią literaturową na 55 stronach (Autorka cz. Teoretyczna), częścią doświadczalną, podsumowaniem i wnioskami oraz bibliografią i streszczeniem w j. polskim i angielskim czyli można stwierdzić, że rozprawa jest kompletna, zaś kolejność ułożenia rozdziałów prawidłowa. Spisu publikacji Autorki nie traktuję jako rozprawy lecz dodatkowe informacje dla recenzenta. Korekta edytorska rozprawy jest bardzo staranna. Proporcje rozprawy są wyraźnie na korzyść opisu badań eksperymentalnych (128 stron). W części teoretycznej Autorka opisała wyczerpująco stan badań w syntezie ligandów na bazie cyklotrifosfazenów omawiając kolejno mechanizmy reakcji prowadzących do modyfikacji rdzeniowego cyklotrifosfazenu. Omówiła kolejno reakcje: substytucji nukleofilowej,

alkoholizy, fenolizy, tiolizy, aminolizy i z dinukleofilami. Następnie wyjaśniła zasady tworzenia kompleksów typu „gość-gospodarz” w oparciu o reguły komplementarności, efektu makrocyklicznego, cech donorowych ligandów i efektu solwatacji. W kolejnym rozdziale opisała ligandy makrocykliczne pogrupowane według ich właściwości strukturalnych podkreślając rolę budowy przestrzennej i luki koordynacyjnej w stabilizacji kompleksów z eterami koronowymi, kryptandami i lariat eterami. Ostatni typ ligandów omówiła w rozdziale poświęconym związkom cyklotrifosfazenu w formie lariat eterów i planowanymi do badań w pracy doktorskiej mono- i dinukleofilami. Ten fragment, napisany w oparciu o przegląd literaturowy, dobrze tłumaczy zamierzenia naukowe Autorki oraz daje podstawę do stwierdzenia, że posiada znajomość literatury w przedmiocie rozprawy. Rozdziały te zawierają merytoryczne uzasadnienie celowości podjętych badań, dyskusję najważniejszych cech (właściwości cytotoksyczne w odniesieniu do linii komórek raka, stałe trwałości kompleksów) pod kątem ich znaczenia dla właściwości donorowych ligandów. Można stwierdzić, że Autorka posiada umiejętność krytycznej analizy literatury naukowej do prowadzenia badań doświadczalnych.

Do części teoretycznej nasuwają się następujące uwagi: str. 10; użycie podpisu „struktury cyklotrifosfazenu” - to jest wzór strukturalny; str.19; -dlaczego „aminofosfazeny są związkami mniej stabilnymi niż... „? Str.28 brak rys 14?. Brakuje także komentarza do rozdz. 2.1.4. o wpływie atomów donorowych na stałe trwałości kompleksów na rys 21 i 22. Ponieważ zależności nie są tak oczywiste jak napisała Autorka. Podobnie do rozdziału o kryptandach przydałby się komentarz o roli atomów azotu. Natomiast do rozdziału o eterach lariatowych do zdania na str. 56.: „wprowadzenie ...” miękkih atomów azotu”...zwiększa powinowactwo do ... - potasu, cezu i srebra” także brakuje rozszerzenia myśli. Str. 60 skąd Autorka wzięła wartość 4µg/ml jako odnośnikową?, dalej określoną jako ”kryterium międzynarodowe”?

W części doświadczalnej Autorka wykorzystując znane metody syntezy jedno- i dwukoronowych prekursorów otrzymała ligandy poliheterotropowe z grupy P-pivot lariat eterów, wyznaczyła sumaryczne stałe trwałości, mikro-stałe trwałości metodami potencjometrycznymi z krzywych miareczkowania roztworu liganda w acetonitrylu i metanolu przy pomocy Ag^+ stosując do obróbki wyników program Hyperquad. Natomiast w oparciu o widma ^1H , ^{13}C i ^{31}P NMR przeprowadziła analizę sposobu koordynacji 12 otrzymanych ligandów z jonami diamagnetycznymi Ag(I) . Na podstawie badań potencjometrycznych ustaliła występowanie trzech typów kompleksów AgL , AgL_2 i Ag_2L dla liganda Ma(4)Pd gdzie najtrwalszy był kompleks AgL i zaproponowała wytłumaczenie tego zjawisk na podstawie analizy widm ^1H NMR. Natomiast w przypadku pochodnej z morfoliną powstały dwa kompleksy z których preferowany jest układ AgL_2 . Bardziej bogata jest chemia kompleksów z dwukoronowymi pochodnymi (Ba(2)Pd i BA(2)Morf) gdzie stwierdzono pięć różnych form AgL , AgL_2 , Ag_2L , Ag_3L i Ag_4L z których najtrwalsze jest AgL . Na podstawie analizy widm NMR zaproponowane zostały miejsca koordynacji Ag(I) poprzez endocykliczny atom azotu pierścienia fosfazenu, zaś w przypadku Ag_3L i Ag_4L koordynacja zachodzi poprzez atomy donorowe tlenu pierścienia korony. Badania stałych trwałości kompleksów Ca(II) , Cd(II) , Cu(II) i Pb(II) przeprowadzone z ligandem MA(4)Pd potwierdziły niską ich trwałość i autorka nie prowadziła dalszych badań NMR na tymi związkami. W celu zbadania tych układów wykorzystwała spektrometrię mas z jonizacją *electrospray* i podwójnym MS/MS. Wyniki analizy widm MS pozwalają na stwierdzenie występowania w roztworze różnych form kompleksów, w tym nowych zawierających jony azotanowe i cząsteczki wody. W przypadku jonów Cu(II) obserwowano ciekawe zjawisko redukcji do Cu(I) w fazie gazowej. Ponadto dla ligandów MA(4)Morf i MA(4)Pd widma MS wskazują na istnienie w fazie gazowej kompleksów typu ML_2 dla Cd(II) i Cu(II) , zaś w przypadku MA(4)Pd układów dijadrowych. Proponowany skład kompleksów potwierdziły

badania spektrometrii MS/MS dla wolnych ligandów i roztworów w obecności jonów metali. Dla związków Ag(I) stwierdzono identyczną fragmentację jak dla wolnych ligandów oraz wiązanie jonów Ag(I) w kolejnych etapach fragmentacji, przy jednoczesnym rozpadzie bocznych pierścieni makrocykli. Kompleksy zawierające jony Ca(II)Morf+NO₃ fragmentują się z oderwaniem w pierwszej kolejności jonu azotanowego, co Autorka wiąże z mniejszą trwałością kompleksu. W przypadku ligandów mostkujących typu MES i MEE obserwuje się dużą różnorodność struktur z jonami srebra(I). Ponownie układ AgL okazał się najbardziej trwały, ponieważ wykazuje znacznie wyższe mikrostałe trwałości niż kompleksy dikoronowe. Dodatkową trwałość Autorka wytłumaczyła obecnością atomów siarki w makrocyklu mostkującym, która jest wyższa dla ligandu MES niż MEE. Podobną stabilizację wprowadziły ligandy azyrydynowe. Wymienione najważniejsze wyniki świadczą o właściwej interpretacji materiału doświadczalnego i wnoszą jednoznacznie element nowości naukowej i należy zaliczyć je do najważniejszych osiągnięć rozprawy.


Jednakowoż do tej części pracy nasuwa się kilka uwag formalnych i dyskusyjnych:

- a) Notacja spinów ³¹P NMR typu A₂B sugeruje sprzężenie drugorzędowe, podczas, gdy obserwowane sprzężenie jest dla układu spinów A₂X,
- b) Jakie były powody miareczkowania potencjometrycznego co 0,01 ml?
- c) W opisie pojawia się wyrażenie kompleks „sandwiczowy” sugerujące wiązanie do wielu atomów donorowych, podczas gdy w tekście Autorka pisze o wiązaniu poprzez endocykliczny atom azotu (np. str. 108)?
- d) Str. 110 Autorka wprowadziła termin „preorganizacja nieskompleksowanego ligandu...” prosiłby o dokładniejsze wyjaśnienie znaczenia tego stanu w chemii koordynacyjnej?

- e) Ciekawy efekt zmiany położenia wzajemnego tripletu i dubletu ^{31}P NMR na rys. 35 str.112 oraz zlania tych pasm w kompleksie Ag:L wymagałby dokładniejszego przedyskutowania.
- f) Formalne uwagi: Zapis „widma masowe” powinien być „widma mas”, podobnie „najwyższy pik” powinien być „najwyższej intensywności”, skrót Pd dla ligandu piperydynylinowego w chemii nieorganicznej pokrywa się z palladem.

Wymienione powyżej badania i pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie, że Doktorantka prawidłowo określiła cele rozprawy i rozwiązała zagadnienia naukowe przy pomocy właściwie dobranych metod badawczych. Tym samym został spełniony podstawowy warunek stawiany rozprawie naukowej w przewodzie doktorskim. Przedstawione w Części Doświadczalnej treści wskazują, że badania były rzetelnie przeprowadzone. Sformułowane przez Autorkę wnioski są wyczerpujące i wynikają z wyników doświadczalnych. Pragnę podkreślić, że forma i treść tego rozdziału w zupełności wyczerpuje wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymogi Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym określone w art.13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym (Dz.U. z 2003 r., nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami) i wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie mgr Natalii Gutowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Edward Szlyk

Toruń 6.09.2016r.