



# Politechnika Wroclawska

## Wydział Chemiczny

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



Wrocław, 27 listopada 2022 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Sylwii Górczyńskiej,  
zatytułowanej „Wybrane zastosowania grupy tritylowej”,  
wykonanej na Wydziale Chemicznym Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu  
pod opieką merytoryczną prof. dr. hab. Marcina Kwita**

Chiralność obiektów makro- i mikroskopowych stanowi jedno z najbardziej fundamentalnych zjawisk w przyrodzie, nieodłącznie związane z istnieniem życia na Ziemi. Rosnące zapotrzebowanie na szybkie, skuteczne, a przede wszystkim łatwo dostępne narzędzia umożliwiające badania strukturalne związków chiralnych wynika z dynamicznego rozwoju takich dziedzin, jak chemia materiałowa, chemia medyczna, ale również stereokontrolowana synteza organiczna. Zespół kierowany przez promotora przedłożonej do recenzji pracy doktorskiej, prof. dr. hab. Marcina Kwita, na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza może się pochwalić szeregiem dokonań w tej dziedzinie badań, a praca doktorska mgr Sylwii Górczyńskiej wpisuje się w jedną z linii tematycznych grupy. Autorka postawiła sobie za cel rozwój metodologii zastosowania labilnej konformacyjnie grupy tritylowej (trifenylometylowej) w roli sondy chromoforowej, zdolnej do swobodnego „raportowania” konfiguracji i/lub konformacji induktora (fragmentu chiralnego), a także wykorzystanie właściwości tej grupy do otrzymania nowych połączeń chiralnych.

Rozprawa ma formę jednolitego tekstu liczącego 164 strony. Jej forma odbiega od tradycyjnie przyjętego podziału na trzy zasadnicze moduły: część literaturową, opis i dyskusję badań własnych i część eksperymentalną. Ta ostatnia jest obecna, natomiast po wprowadzeniu z przedstawieniem celu pracy i bardzo krótkim przeglądem podstawowych zastosowań grupy tritylowej w chemii organicznej następują cztery rozdziały, każdy z własnym wstępem literaturowym, omówieniem wyników

i podsumowaniem. Taka forma jest spotykana w Polsce coraz częściej i ma swoje zalety: zwłaszcza w przypadku odrębności tematyki poszczególnych części może ułatwić ich lekturę. Z drugiej strony, przemieszanie opisu stanu badań znanego z literatury i wyników nie sprzyja wyodrębnieniu, wyeksponowaniu osiągnięć kandydata.

Rozprawę rozpoczyna skrótowe przedstawienie wybranych właściwości grupy tritylowej oraz określenie celu pracy, czyli wykorzystania jej przede wszystkim do rozwiązywania problemów stereochemicznych, o których traktują poszczególne rozdziały. W trzecim z nich Autorka skoncentrowała się na wykorzystaniu nukleofili tritylowych do otwierania pierścieni oksiranowych. Po przedstawieniu nielicznych precedensów literaturowych opisała następnie syntezę pochodnej oksiranowej z podstawnikiem tritylowym, która została następnie użyta w roli substratu w reakcji z anionem fenyloacetylenowym lub trifenyloacetylenowym, a także ze związkami Grignarda. Próby nie zakończyły się powodzeniem, natomiast oksiran uległ otwarciu przez anion azydkowy (błędnie nazywany przez autorkę „karboanionem azydkowym”). Z otrzymanym azydkiem Doktorantka przeprowadziła następnie reakcję typu klik, która również nie doprowadziła do oczekiwanego produktu. W dalszych badaniach mgr Sylwia Górczyńska postanowiła sprawdzić regioselektywność otwarcia epoksydu otrzymanego z limonenu z użyciem anionu trifenylowego lub trifenyloacetylenowego. I te reakcje się nie powiodły. W każdym przypadku Autorka uzasadnia obserwowane problemy zawadą steryczną, jednak nie jest to do końca przekonujące. Na przykład w reakcji tworzenia triazolu cyklizacja miałaby przebiegać na grupie azydkowej, odległej o trzy atomy węgla od grupy tritylowej. Czy Autorka próbowała optymalizować warunki tej reakcji?

Kolejnym problemem, z jakim postanowiła się zmierzyć Doktorantka, było zbadanie diastereoselektywności addycji karbonionów triarylometylowych do elektrofili w obecności sparteiny. Nie udało się jednak otrzymać pożądaných produktów i to nawet wtedy, gdy tej aminy nie było w środowisku reakcji, co oznacza, że przyczyna niepowodzenia może być inna od sugerowanej w rozprawie.

Sukcesem zakończyła się natomiast próba syntezy alkoholu **77** zawierającego dwa podstawniki trifenyloametylowe. Jego strukturę potwierdziły pomiary rentgenowskie. Trudno mi się zgodzić z określeniem go jako formy *mezo*. Zgodnie z definicją określa się tak związki, które nie są chiralne mimo obecności kilku centrów stereogenicznych, które mają parami przeciwne konfiguracje absolutne. Tutaj ta sytuacja nie ma miejsca. Zaskakuje to, że nie powiodła się synteza analogów tego związku z zastosowaniem chiralnych triaryloametanów – zawada steryczna w ich przypadku nie powinna być znacząco większa niż dla trifenyloametanu.

Kolejny rozdział poświęcony jest indukcji asymetrycznej w pochodnych trifenyloametanu i rozpoczyna się obszernym wprowadzeniem dotyczącym podstaw zjawiska chiralności (w tym tej

wykazywanej przez układ tritylowy) i metod chiralooptycznych. Nie mogę zgodzić się tutaj z powiązaniem konfiguracji względnej (D/L) z regułami Cahn, Ingolda i Preloga, których w tym systemie się nie używa. Pozostała część wstępu, w tym krótki przegląd dotyczący zastosowania sond chromoforowych w spektroskopii CD dobrze wprowadza czytelnika do opisu użycia w tej roli pochodnych tritylowych otrzymanych w wyniku otwarcia tlenku cykloheksenu karboanionami tritylowymi. W części syntetycznej pojawiają się wątpliwości. Czy reakcja ta jest w pełni diastereoselektywna, prowadząc wyłącznie do racemicznego produktu *trans*-**114**? W celu rozdzielania racematu, Doktorantka przekształciła mieszaninę enancjomerów w reakcji z szczawianem i (-)-mentolem w mieszaninę diastereomerów, które w istotny sposób różniły się rozpuszczalnością w metanolu. Jeden z nich wykorzystano w dalszych badaniach – brak informacji, w jaki sposób określona została konfiguracja absolutna jego centrów stereogenicznych oraz alkoholu **114** stanowiącego produkt jego hydrolizy. Z tego związku, którego nadmiar enancjomeryczny wynosił 46% (czy rzeczywiście krystalizacja związku **115** nie dała lepszych wyników?), Autorka otrzymała jego epimer na drodze dwuetapowej – i również tutaj rodzą się wątpliwości dotyczące stereoselektywności reakcji. Utleniając grupę hydroksylową do karbonylowej, usuwa się jedno centrum stereogeniczne (1*S*) i nadmiar enancjomeryczny nie powinien się zasadniczo zmienić, tymczasem dla powstałego ketonu wynosi on 80%. Jak to wytłumaczyć? Czy dla porównania otrzymano też związek **116** w postaci mieszaniny racemicznej? Następnie doktorantka redukuje ten keton przy użyciu chiralnego boranu i otrzymuje mieszaninę enancjomerów z 49% *ee*. Widzę tu sprzeczność: jeśli redukcja jest całkowicie diastereoselektywna, to nadmiar enancjomeryczny powinien być zachowany (80% *ee*), a jeśli nie jest – to powinna powstać mieszanina diastereomerów, które oczywiście powinno się dać rozdzielić, co być może nastąpiło podczas chromatograficznego oczyszczania – o tym jednak nie ma mowy w tekście, proszę w związku z tym o wyjaśnienie tej kwestii. Wzbogacony enancjomerycznie alkohol **114** Autorka przekształciła w różne pochodne estrowe, żeby móc je wykorzystać w roli sond tritylowych w spektroskopii ECD oraz VCD (w dalszej części tekstu jednak druga z technik nie jest wspomniana). Dodatkowo badania te zostały wsparte obliczeniami DFT. Ta część pracy, którą uważam za najbardziej wartościową, została opisana dość klarownie i pokazała użyteczność otrzymania opisywanych pochodnych, a zmierzone widma dichroizmu kołowego dobrze korelują z uzyskanymi teoretycznie dla dominujących konformerów (czy w obliczeniach uwzględniono, że nadmiar enancjomeryczny dla wyjściowego związku **114** wynosił 46%). Uzyskane pochodne tritylowe sprawdziły się dobrze w roli sond chromoforowych, co znalazło odzwierciedlenie w postaci obserwowanych efektów Cottona. W każdym przypadku Doktorantka zaproponowała szczegółowy mechanizm transferu chiralności.

Dla części otrzymanych pochodnych, zarówno w postaci wzbogaconej enancjomeryczne, jak i dla racematów (jak je otrzymano?) udało się mgr Sylwii Górczyńskiej uzyskać monokryształy odpowiednie do badań rentgenograficznych. Uzyskane struktury okazały się dobrze korelować z wynikami obliczeń DFT, wykorzystanymi w dyskusji widm dichroizmu kołowego.

Kolejny rozdział pracy, również opatrzony odpowiednim wprowadzeniem, opisuje próby diastereoselektywnej syntezy związków zawierających grupę tritylową z wykorzystaniem sultamu Oppolzera w roli chiralnego pomocnika. Niestety ten etap pracy nie zakończył się sukcesem, a argumentacja ponownie opiera się na występowaniu zawady sterycznej.

Ostatnim etapem badań była reakcja stereoselektywnej syntezy pochodnych tritylowych (azolaktonów), z użyciem wybranych katalizatorów (m.in. katalizatora Jorgensena-Hayashiego). Na uwagę zasługuje fakt, że syntezę pochodnej azolaktonu z podstawnikiem tritylowym **220** przeprowadziła Doktorantka samodzielnie, opierając się na opisanej w literaturze procedurze. Niestety, nie udało się wyizolować homologu tego związku (pochodnej **223**) ze względu na jego łatwą hydrolizę. Praca w atmosferze obojętnej (zestaw Schlenka/komora rękawicowa) mogłaby stanowić rozwiązanie tego problemu, choć właściwym celem było użycie związku **223** w dalszych przekształceniach i ta labilność mogłaby rodzić wątpliwości co do czystości związku wyjściowego. Ponieważ próby otrzymania pochodnych tritylowych analogów aldehydu cynamonowego również się nie powiodły, Autorka powtórzyła znaną reakcję azolaktonu z tym właśnie związkiem  $\alpha,\beta$ -nienasyconym i przeprowadziła dla wyizolowanych produktów pomiary dichroizmu kołowego, potwierdzając możliwość transferu chiralności do grupy tritylowej. Nie powiodły się natomiast katalizowane chiralnymi kwasami Brønstedta reakcje 2-merkaptobenzotiazolu z otrzymanymi przez Doktorantkę chiralną pochodną izatyny; na dalsze próby zabrakło już czasu. W tej części miałam wątpliwości dotyczące nazewnictwa: dlaczego pochodne **205**, **206** określane są jako spirocykliczne (Schemat 63)? Podstawnik 2-propynyłowy (propargilowy) jest na stronie 127 błędnie nazwany grupą metylenopropylenową.

W części eksperymentalnej zamieszczone są opisy procedur syntetycznych oraz charakterystyka otrzymanych połączeń: wyniki pomiarów  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS i skręcalności właściwej (można byłoby dodać jeszcze parametry odczytane z widm dichroizmu kołowego). W przypadku widm masowych z reguły obserwowany był kation  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , opisany niewłaściwie jako  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Szkoda, że Autorka nie dołączyła do pracy kopii widm czy chromatogramów pokazujących nadmiary enancjomeryczne, które wyjaśniałyby część wątpliwości dotyczących interpretacji wyników eksperymentów. Zabrakło mi też tabel w syntetyczny sposób podsumowujących pomiary krystalograficzne. Warto zauważyć, że związki **114-121** są błędnie określone jako pochodne 2-trifenylocykloheksylowe zamiast 2-trifenylometylocykloheksylowe.

Rozprawę kończy spis przywoływanej literatury, liczący ok. 160 pozycji; przyjęta konstrukcja rozprawy grozi powtórzeniem niektórych cytowań i na przykład publikacje 79 i 81 są takie same. Odnośniki 53 i 113 wymagałyby uzupełnienia, a źródła internetowe – podania daty dostępu. W zestawieniu przeważają prace z ostatnich lat, choć nie brak odniesień dla klasycznych artykułów z zakresu chemii organicznej i stereochemii.

Rozprawa napisana jest generalnie poprawnym językiem naukowym, choć zdarzają się niezręczne sformułowania. Na pewno trudno ich uniknąć przy tak obszernym opracowaniu. Na przykład na stronie 16 czytamy, że „Karboaniony stanowią kluczową część teorii Lewisa”, na stronie 48 „Cechami, którymi powinna charakteryzować się dobra sonda chromoforowa to...”, na stronie 55 „przy krótszej długości fali” i „znak efektu Cottona, znajdujący się przy około 205 nm”, na stronie 120 „Przykładowymi, komercyjnie dostępnymi, lekami z tej grupy to Aquamox”. Skrótem myślowym jest nieużywane w literaturze naukowej pojęcie „steryczność” (str. 29, 31) i „drugorzędowe wiązanie amidowe” (str. 56). Nadużywane jest w rozprawie stwierdzenie, że jakiś parametr „oscyluje” w pewnym zakresie, nawet jeśli przybiera tylko 3 wartości. „Chiralni pomocnicy” są raczej w literaturze traktowani nieosobowo („chiralne pomocniki”). Problemy sprawia Autorce odmiana niektórych zagranicznych nazwisk, np. katalizator Jørgensen–Hayashi powinien być nazwany katalizatorem Jørgensena–Hayashiego, grupa badawcza Córdova - grupą Córdovy, a Vesely’a – Veselego. Strona graficzna pracy nie budzi poważniejszych zastrzeżeń, schematy są czytelne i dobrze ilustrują tekst. Jednak rysunki 13 i 14b pozostawiają mylne wrażenie, że grupy fenylove przyłączone są do atomu tlenu lub azotu zamiast do ukrytego za nim trzeciorzędowego atomu węgla (lepiej wygląda to na rysunku 14a czy 16). W schemacie 48 w ostatnim etapie powinna jeszcze pojawić się woda (jeśli produktem jest kwas, a nie jego sól sodowa). Dostrzegłam też błąd we wzorze związku **248** (Schemat 78) – sądząc z tekstu, powinien w nim wystąpić podstawnik formylowy zamiast CHO<sub>H</sub>, aczkolwiek wówczas wzory diastereomerów **248** i **249** nie będą się różnić.

Podsumowując, dobrze znam pracę chemika-organika i wiem, że nie wszystko, co zaplanujemy na papierze czy w głowie da się przełożyć na sukces eksperymentalny. Mgr Sylwii Górczyńskiej nie można odmówić umiejętności syntetycznych, potrafiła otrzymać niezbędne substraty i doprowadzić przekształcenia aż do ostatniego etapu, który okazywał się często przeszkodą nie do pokonania. Trudno powiedzieć, czy wyznaczone cele były zbyt ambitne, niemożliwe do zrealizowania, czy też po prostu zabrakło czasu na przetestowanie różnych warunków (w okresie pandemii praca laboratoryjna była utrudniona)? Na pewno należy docenić pracę wykonaną przez Doktorantkę. Mgr Sylwia Górczyńska otrzymała i scharakteryzowała 35 pochodnych, z których część została już opisana w literaturze naukowej. Przeprowadzone syntezy wskazują na opanowanie przez

nią procedur eksperymentalnych stosowanych w chemii organicznej oraz technik analitycznych używanych do charakterystyki wyodrębnionych produktów (w szczególności spektroskopii NMR oraz dichroizmu kołowego).

Mgr Sylwia Górczyńska jest współautorką jednego artykułu w czasopiśmie *Molecules*, a wyniki swoich badań zaprezentowała w postaci posterów na 7 konferencjach międzynarodowych i krajowych. W trakcie wykonywania pracy doktorskiej odbyła staż w Zespole Syntezy Asymetrycznej, kierowanym przez Jana Veselego na Uniwersytecie Karola w Pradze. Badania opisane w rozprawie wykonywane były w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki.

Wymienione w recenzji wątpliwości i dostrzeżone uchybienia i błędy obniżają ogólną ocenę rozprawy, jednak jej Autorka uzyskała szereg wartościowych wyników dotyczących zastosowania pochodnych tritylowych w roli sond chromoforowych w spektroskopii CD. Zdobyła również wiedzę teoretyczną i praktyczną z zakresu chemii organicznej, przeprowadzając samodzielnie szereg eksperymentów i interpretując ich wyniki. Stwierdzam zatem, że spełnione zostały wymagania stawiane tego typu opracowaniom określone w artykule 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami i stawiam wniosek o dopuszczenie mgr Sylwii Górczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

E. Wojcieszynski  
E. Wojcieszynski