



Politechnika Rzeszowska
Wydział Chemiczny
Zakład Chemii Organicznej

dr hab. inż. Iwona Zarzyka, prof. PRz

Rzeszów, 30.11.2022

Recenzja

pracy doktorskiej Pani mgr Sylwii Górczyńskiej zatytułowanej „Wybrane zastosowania grupy tritylowej”

Recenzja została przygotowana w odpowiedzi na pismo Pana Dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza prof. dr. hab. Roberta Pietrzaka, o sygnaturze L. dz. WCH/442/KZ/2022 z dnia 2.11.2022, zawierające informację, że Rada Naukowa Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza powołała mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim pani mgr Sylwii Górczyńskiej.

Podstawę formalną wykonania recenzji stanowi umowa z Uniwersytetem Adama Mickiewicza w Poznaniu na wykonanie recenzji.

Recenzja została opracowana na podstawie przekazanej pracy doktorskiej obejmującej opracowanie Doktorantki zawarte na 164 stronach.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Sylwii Górczyńskiej została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Zakładzie Stereochemii Organicznej pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Marcina Kwita, którego zainteresowania naukowe koncentrują się wokół stereochemii i chemii supramolekularnej.

Praca doktorska Pani mgr Sylwii Górczyńskiej dotyczy możliwości zastosowania grupy trifenyłometylowej w chemii organicznej, a dokładnie jako czynnika strukturotwórczego wpływającego na enancjo- i diastereoselektywność reakcji, a także jako czynnika raportującego stereochemię syntezowanej cząsteczki. Tematyka pracy jest nowatorska i wpisuje się w aktualne wyzwania świata nauki w obszarze syntezy stereoselektywnej, czy bardziej ogólnie stereochemii. Zakres pracy jest bardzo ważny z punktu widzenia walorów poznawczych, czyli tzw. nowości naukowej.

Badania przeprowadzone w pracy doktorskiej zostały wykonane w ramach: projektu „Molekularne propellery, zębaki i ukwiały - dynamicznie chiralne pochodne triarylometanu jako wszechstronne sondy chromoforowe, receptory, katalizatory i związki inkluzyjne” realizowanego w ramach grantu OPUS Narodowego Centrum Nauki, nr 2016/21/B/ST5/00100 oraz projektu numer POWR.03.02.00-00-I026/16 współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój, co *a priori* potwierdza oryginalność i ważność pojętej tematyki.

Doktorantka jest współautorką jednej publikacji o zasięgu międzynarodowym w czasopiśmie *Molecules*. Ponadto brała udział w 7 konferencjach naukowych, w tym 4 o zasięgu międzynarodowym.



Przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska została przygotowana w klasycznej formie, w języku polskim. Doktorantka zredagowała pracę na 164 stronach maszynopisu, przy czym układ pracy jest niestandardowy. Praca obejmuje wprowadzenie i cel pracy, część literaturową oraz badania własne. Dodatkowo zawarte zostały takie rozdziały jak wykaz stosowanych skrótów, wykaz publikacji i wystąpień konferencyjnych, bibliografia oraz podsumowanie wyników. W pracy nie zamieszczono streszczenia w języku polskim i angielskim, ale dołączono takowe do oceny niezależnie od maszynopisu pracy doktorskiej. Piśmiennictwo cytowane stanowi 134 pozycje uwzględniające aktualne doniesienia naukowe, głównie publikacje, ale też monografie oraz odniesienia do stron www. Pracę wzbogaca 81 schematów, 67 rysunków oraz 11 tabel, których spisu nie zamieszczono w pracy.

Na początku pracy Doktorantka wprowadza czytelnika w zakres tematyczny rozprawy formułując zwięzłe, ciekawe wprowadzenie, a w dalszym opisie skupia się na podstawowych zastosowaniach grupy trifenylometrylowej w chemii organicznej. Na tej podstawie Pani mgr Sylwia Górczyńska zdefiniowała cel pracy, umieszczony na początku pracy przed opracowaniem literaturowym, który dotyczył wykazania na wybranych przykładach zastosowań grupy trifenylometrylowej w chemii organicznej, w szczególności jako czynnika strukturotwórczego wpływającego na enancjo- i diastereo-selektywność badanych reakcji oraz jako czynnika raportującego stereochemię tworzącej się cząsteczki.

Autorka wskazuje 4 konkretne zastosowania grupy trifenylometrylowej, które stanowią podstawę pracy doktorskiej i które omawia w formie 4 niezależnych rozdziałów, przy czym każdy rozdział zawiera swoją część literaturową, omówienie wyników badań i podsumowanie. Stanowi, to niestandardowy układ pracy, ale w tym przypadku zasadny.

Jako pierwsze zastosowanie, Doktorantka przedstawia otwieranie pierścieni oksiranowych z wykorzystaniem nukleofili trytylowych. Po wstępie literaturowym, w którym omawia reakcje otwierania pierścienia oksiranowego epoksydów niesymetrycznych oraz zastosowanie nukleofila trifenylometrylowego do syntezy optycznie czynnego (R)-2-(2,2,2-trifenyloetylo)oksiranu. Oksiran ten miał posłużyć Doktorantce jako jeden z substratów do sprawdzenia wpływu obecności grupy trifenylometrylowej w strukturze oksiranu na mechanizm otwierania pierścienia oksiranowego z udziałem reagenta zawierającego również grupy trytylowe, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmu indukcji i transferu chiralności w związkach zawierających wiązanie wielokrotne pomiędzy fragmentami induktora i receptora.

Doktorantka przeprowadziła próbę otwierania pierścienia (R)-2-(2,2,2-trifenyloetylo)oksiranu za pomocą fenyloetynylo-litu, a następnie trifenylopropynylo-litu nie uzyskując oczekiwanych produktów. Brak przebiegu reakcji Doktorantka tłumaczy możliwym zbyt dużym zatłoczeniem przy pierścieniu oksiranowym lub nietrwałością anionu alkinylowego. Brak przebiegu tych 2 reakcji nie zachęcił Doktorantki i podjęła dalsze próby stosując bromek benzylomagnezu (substrat bez grupy trytylowe) do otwierania pierścienia (R)-2-(2,2,2-trifenyloetylo)oksiranu, aczkolwiek nieskuteczne. Podobnie zakończyła się próba syntezy triazolu z udziałem (R)-2-(2,2,2-trifenyloetylo)oksiranu, azydku sodu i podstawionego alkinu.

W tej części pracy Doktorantka zastosowała również inny chiralny epoksyd otrzymany z cząsteczki limonenu niezawierający grupy trytylowej, który następnie poddawała nieskutecznemu nukleofilowemu otwarciu z udziałem anionu trytylowego lub trifenyloetynylowego.

Doktorantka podjęła również nieskuteczną próbę zastosowania chiralnych anionów triarylometrylowych do otwarcia pierścienia (R)-2-(2,2,2-trifenyloetylo)oksiranu celem uzyskania produktów z dwoma centrami stereogenicznymi. Ten etap badań zakończyła pracą



nad syntezą diastereoselektywną poprzez addycję prochiralnych karboanionów triarylometylowych do cząsteczek prochiralnego elektrofila (benzaldehydu) w obecności (-)-sparteiny. Niestety produkt również nie został otrzymany.

Jedyną pozytywnie zakończoną syntezą była synteza związku *mezo*-1,1,1,5,5,5-heksafenylopentan-3-olu poprzez bezpośrednią addycję anionu tritylowego do (R)-2-(2,2,2-trifenyloetylo)oksiranu. Zbadana została jego struktura krystalograficzna i potwierdzony brak możliwości tworzenia kompleksów gość – gospodarz i srozpoznanie molekularnego.

Niewątpliwym sukcesem tej części pracy jest synteza i charakterystyka związku *mezo*-1,1,1,5,5,5-heksafenylopentan-3-olu, łącznie z analizą krystalograficzną i interpretacją właściwości supramolekularnych.

Trochę dziwi skuteczność reakcji (R)-2-(2,2,2-trifenyloetylo)oksiranu z anionem tritylowym i brak przebiegu reakcji z anionami trityloalkilenowymi, pomimo większej odległości grup tritylowych od siebie, bo to sugerowałoby, że to nie słoćczenie steryczne wywołane obecnością 2 grup tritylowych decyduje o braku możliwości przebiegu reakcji, a potwierdza to brak przebiegu reakcji z bromkiem benzylomagnezu.

ależy podkreślić i docenić ogromny wysiłek przeprowadzonych, aczkolwiek nieskutecznych syntez otwierania optycznie czynnych pierścieni oksiranowych związków zawierających lub nie zawierających w swej strukturze grupy tritylowy przy udziale reagenta z obecną grupą trifenyloetylową lub bez niej.

Podziwiam determinację i brak zniechęcenia Doktorantki do podejmowania kolejnych prób, pomimo braku przebiegu reakcji i formalnie negatywnych wyników. Doceniam pozytywną stronę przeprowadzonych reakcji, a mianowicie informację źródłową dla kolejnych badaczy, którzy podejmą trud badania reakcji z udziałem grup tritylowych. Niemniej jednak podzielam opinię, że negatywnych wyników nie powinno się zamieszczać w pracy doktorskiej.

Kolejny rozdział pracy to odrębne zagadnienie badawcze jakim jest o indukcja i transfer chiralności w pochodnych trifenylometanu. We wstępie literaturowym tego rozdziału Doktorantka omawia ogólne pojęcie chiralności, chiralność grupy trifenyloetylowej, metody chiralooptyczne, sondy chromoforowe, zastosowanie tritylu jako reportera chiralności.

Za cel tego etapu Doktorantka postawiła sobie uzyskanie pochodnych tritylowych z bezpośrednim sąsiedztwem centrum stereogenicznego i grupy tritylowej ze względu na niezakłócony transfer chiralności oraz załóćczenie steryczne drugiego centrum i jego wpływ na strukturę, dynamikę i dichroizm kołowy układu.

Pani mgr Sylwia Górczyńska zastosowała jako związek modelowy racemiczny 2-tritylocykloheksanol, który następnie doprowadziło do ee46% izomeru 1S,2R. Następnie z jego udziałem zsyntezowała odpowiedni keton i (1R,2R)-cis-2-tritylocykloheksanol, monoester i diester kwasu szczawiowego, diester kwasu adypinowego. Pani Sylwia Górczyńska wykonała analizę widm ECD wytworzonych pochodnych, komentując efekty Cottona, helikalność grupy tritylowej, porównując wyniki eksperymentalne z wynikami modelowania molekularnego przedstawiając dla poszczególnych związków zwykle konformer o najniższej energii i specyfikując stabilizujące je oddziaływania. Dziwi podawanie numeru konformeru, co wskazuje na analizę całej populacji konformerów, jednak żadne informacje nie zostały wprowadzone. W pracy, w części eksperymentalnej nie ma opisu modelowania molekularnego badanych związków, nie zostały też przedstawione konformery zaproponowane do modelowania i wyniki modelowania. Rozumiem, że przedstawiono najważniejszy wynik modelowania w formie konformeru o najniższej energii, niemniej jednak jest to wynik wybiórczy i brak jest całościowej metodologii i wyników.



Doktorantka uzyskała dobrą zgodność zmierzonych widm ECD i obliczonych w modelowaniu molekularnym poszczególnych badanych związków.

W oparciu o analizę oddziaływań zaobserwowanych w badanych związkach mgr S. Górczyńska zaproponowała mechanizm transferu chiralności dla związków z jedną grupą tritylową i odrębnie dla związków z dwiema grupami trityłowymi.

Przeprowadziła również badania kryształów większości badanych związków, w większości racematów, ale też jednego czystego enancjomeru. W ten sposób określiła oddziaływania w obrębie cząsteczki, jak i pomiędzy cząsteczkami i możliwość tworzenia struktury supramolekularnej. Ponadto określiła helikalność grupy tritylowej, którą porównała z helikalnością obliczonego konformeru o najniższej energii, uzyskując zwykle dobrą zgodność.

Trzecim wątkiem pracy jest diastereoselektywna synteza związków zawierających grupę tritylową z użyciem pomocników chiralnych. Po wstępie literaturowym, w którym Doktorantka definiuje pojęcie pomocnika chiralnego i podaje przykłady syntez z użyciem pomocnika chiralnego, w tym związków z grupą trifenylometrylową, mgr Sylwia Górczyńska realizuje postawiony sobie cel, którym wykazanie wpływu obecności grupy trifenylometrylowej na diastereoselektywność i enancjoselektywność reakcji, w której wytwarzane jest nowe centrum stereogeniczne w obecności pomocnika chiralnego. Pięcioetapowa synteza dotyczyła syntezy α,β -nienasyconych kwasów karboksylowych z grupą tritylową przy atomie węgla β lub γ , syntezy pomocnika chiralnego w postaci sultamu Opolzera, syntezy amidu z udziałem wytworzonych produktów, diastereoselektywnej reakcji ze związkiem magnezoorganicznym, po której miała nastąpić hydroliza wiązania amidowego z etapu 3.

Niestety diastereoselektywna reakcja była nieskuteczna, co zostało uargumentowane zawadą steryczną spowodowaną obecnością grupy tritylowej. Opracowanie wydajnej syntezy chiralnych pochodnych trifenylometanu zawierających centrum stereogeniczne w sąsiedztwie grupy tritylowej nie zakończyło się sukcesem, zatem pomimo dużego nakładu pracy i ambitnego celu, cel tego etapu nie został osiągnięty.

Czwarty wątek pracy dotyczy zastosowania katalizatorów w stereoselektywnej syntezie związków z grupą tritylową. Część literaturowa tego zagadnienia dotyczy enancjoselektywnej organokatalizy, katalizy metalami przejściowymi i katalizy chiralnymi kwasami Brönsteda.

Pani mgr Sylwia Górczyńska zaplanowała diastereoselektywną reakcję azolaktanu podstawionego grupą tritylową lub metylotritylową z *trans*-cynamoaldehydem w obecności katalizatora organicznego (S)-TMS-DPP i związku palladu(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$).

Zaplanowała również reakcję alternatywną, tj. reakcję azolaktanu i aldehydu α,β -nienasyconego β -podstawionego grupą tritylową lub metylotritylową.

Azolaktany zsyntezowała samodzielnie, przy czym wyizolowała z mieszaniny poreakcyjnej tylko azolaktan z grupą tritylową. Natomiast aldehydów α,β -nienasyconych β -podstawionych grupą tritylową lub metylotritylową nie udało się zsyntezować pomimo podjętych prób.

Ostatecznie mgr Sylwia Górczyńska opracowała metodę diastereoselektywnej syntezy związku spirocyklicznego z udziałem azolaktanu podstawionego grupą tritylową i *trans*-cynamoaldehydem w obecności katalizatora organicznego TMS-DPP i związku palladu(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$). Zbadała wpływ symetryczności TMS-DPP na stereoselektywność reakcji stosując (S)-TMS-DPP i racemiczny TMS-DPP, uzyskując podobne proporcje diastereoizomerów, oraz określiła nadmiar enancjomeryczny diastereoizomeru dominującego. Scharakteryzowała



uzyskane diastereoizomery za pomocą ECD, potwierdzając możliwość indukcji i transferu chiralności do labilnej grupy trytylowej.

Ponadto Doktorantka podjęła próbę syntezy allenów trytylowych z udziałem chiralnych kwasów Brönsteda. Jako związki wyjściowe zsyntezowała elektrofilowe związki z grupą trytylową – pochodne izatyny i indanonu, które następnie poddała reakcji z 2-merkaptobenzotiazolem w obecności chiralnego i achiralnego katalizatora PCCP oraz z udziałem achiralnego fosforanu difenyłu, niestety nie uzyskując spodziewanego produktu.

Do przeprowadzenia badań oraz do wszechstronnej i profesjonalnej charakterystyki produktów Doktorantka zastosowała niezbędne metody i techniki, tj. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, ATR-IR, ESI-HR, XRD, ECD. Ich dobór jest w pełni uzasadniony, a ich wykorzystanie doprowadziło do realizacji pracy na wysokim poziomie merytorycznym.

Za najważniejsze osiągnięcia Doktorantki uznaję:

- Praktyczne wykazanie możliwości różnorodnych zastosowań grupy tryfenylometylowej w syntezie organicznej.
- Zbadanie wpływu obecności grupy trytylowej na mechanizm otwierania pierścienia oksiranowego z centrum stereogenicznym; wykazanie mechanizmu indukcji i transferu chiralności w chiralnych pochodnych tryfenylometanu.
- Syntezę 14 nowych związków elektrofilowych i nukleofilowych z grupą tryfenylometylową, ich pełną charakterystykę spektralną, w tym krystalograficzną i przeprowadzenie modelowania molekularnego.
- Zbadanie, że mechanizm indukcji i transferu chiralności w chiralnych pochodnych tryfenylometanu ma charakter kaskadowy oraz zidentyfikowanie oddziaływań wewnątrz i międzycząsteczkowych, występujących pomiędzy fragmentami induktora i reportera.
- Zastosowanie do stereoselektywnej syntezy z udziałem elektrofilowych związków z grupą trytylową różnych katalizatorów, tj. organokatalizatora i związku palladu(0), oraz chiralnego kwasu Brönsteda.
- Syntezę sumarycznie 32 związków z grupą trytylową celem przeprowadzenia zaplanowanych badań.
- Wykazanie możliwości użycia grupy trytylowej w syntezie cząsteczek o specyficznej budowie i pożądanym oddziaływaniach oraz zaznaczenie dużych ograniczeń stosowania reagentów z grupą trytylową wskutek dużego zatłoczenia sterycznego.

Podsumowując, Pani mgr Sylwia Górczyńska wykonała bardzo dużą liczbę syntez, oraz badań spektroskopowych wykorzystując nowoczesne metody badawcze i techniki pomiarowe. Wykazała umiejętność prowadzenia prac naukowych i współpracy w zespole, zdobywając duże doświadczenie badawcze. Stwierdzam, że uzyskane przez Doktorantkę rezultaty mają istotną wartość poznawczą i stanowią ważne odniesienie w dalszych badaniach nad możliwością wykorzystania grupy trytylowej w syntezie, jak również w zaproponowaniu rozwiązań użytkowych.

Rolą Recenzenta jest również wskazanie niedoskonałości w pracy czy kwestii dyskusyjnych. Nie wnoszę zastrzeżeń formalnych, a poniższe komentarze świadczą o pełnym zaangażowaniu w czytanie pracy doktorskiej:



- Rozprawa została napisana komunikatywnym językiem, choć zdarzają się pewne potknięcia językowe, błędy stylistyczne, edytorskie czy żargon, np. „...utleniłam grupę hydroksylową do aldehydowej” (str. 102).
- Nie wszystkie skróty używane w tekście rozprawy zostały wprowadzone do wykazu stosowanych skrótów, jak np. PCCCP.
- W podsumowaniu rozdziału 3 zostały zawarte informacje, że dodatkowo zostały otrzymane i scharakteryzowane kryształy związku 43, tj. (R)-2-(2,2,2-trifenylo)oksiran, podczas gdy dotyczy to rozdziału 4.
- W podsumowaniu poszczególnych rozdziałów z wynikami badań pada stwierdzenie, że brak postępów w reakcjach w głównej mierze spowodowany jest przez zbyt duże zatłoczenie steryczne wywoływane użytymi reagentami. Pozostawia to pewien niedosyt i implikuje to pytanie, co jeszcze wpływa na brak postępów reakcji?
- W podpisie rysunku 17 pojawiła się błędna nazwa związku, ponieważ nie koreluje ona z przedstawianą strukturą.
- Brak opisu metodologii i całościowych wyników modelowania molekularnego diskutowanych produktów w rozdziale 4 lub chociaż komentarza dlaczego przytoczono tylko wybiórcze wyniki.
- Stwierdzenie, że cząsteczka ketonu (R)-116 krystalizuje w postaci dwóch różnych cząsteczek w komórce elementarnej (str. 87) nie jest zbyt fortunne.
- Schematy 42 i 49 są identyczne.
- Schemat 52, pierwszy wiersz zawiera identyczne struktury przedstawionych produktów.

Pomimo części negatywnych wyników badań, to wyniki pozytywne zamieszczone w pracy są przeważające i uważam, że są wystarczające aby uznać, że przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Sylwii Górczyńskiej jest oryginalna, wartościowa, zawiera elementy nowości i spełnia wymagania ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki Dz. U. 3003 Nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami oraz ustawa z dnia 3 lipca 2018 r. - Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz. U. poz. 1669, z późniejszymi zmianami).

Należy podkreślić istotny wkład Doktorantki w rozwój dyscypliny nauki chemiczne w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych. Mnogość wykonanych syntez, strategia planowania eksperymentów, umiejętność wykorzystania nowoczesnych technik i metod badawczych, poprawna interpretacja uzyskanych wyników świadczą o kompetencjach naukowo-badawczych Doktorantki.

Wnioskuje zatem do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza o dopuszczenie Pani mgr Sylwii Górczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.