POLITECHNIKA
GDAŃSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY

Dr hab. inż. Anna Skwierawska, profesor PG
Katedra Chemii i Technologii Materiałów Funkcjonalnych Gdańsk 14.06.2022

RECENZJA

Pracy doktorskiej mgr Anny Szafraniec

pt.: „Synteza i badania fizykochemiczne nowych pochodnych rezorc[4]arenu o zróżnicowanej architekturze molekularnej, równowagach konformacyjnych

i chiralności"

Rezorc[4]areny to grupa związków stosowana w chemii supramolekularnej do budowania różnego typu receptorów. Ich wyjątkowa trójwymiarowa struktura daje nieograniczoną możliwość modyfikacji prowadzącej do dopasowania cząsteczki gospodarza do struktury gościa. Stąd początkowy szybki rozwój tych związków i próby zastosowania między innymi jako: receptorów makrocyklicznych, dendrymerów w układach biologicznych, nanokapsułek, nanocząstek i sensorów optycznych. Rezorc[4]areny stanowią również wdzięczny układ do prowadzenia badań strukturalnych w tym układów chiralnych.

Przedłożona do recenzji praca doktorska Pani mgr Anny Szafraniec pt.: „Synteza i badania fizykochemiczne nowych pochodnych rezorc[4]arenu o zróżnicowanej architekturze molekularnej, równowagach konformacyjnych i chiralności" została wykonana w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych Wydziału Chemicznego Uniwersytetu im. Adama

POLITECHNIKA GDAŃSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY
KATEDRA CHEMII I TECHNOLOGII MATERIAŁÓW FUNKCJONALNYCH
ul. G. Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

tel. +48 58 347 22 88
fax: +48 58 347 19 49
e-mail: anna.skwierawska@pg.edu.pl
www.chem.pg.edu.pl

Mickiewicza w Poznaniu, pod opieką Pana promotora prof. dr hab. Waldemara Iwanka i przy udziale Pani dr Moniki Bilskiej-Markowskiej jako promotora pomocniczego.

Rozprawa ma formę spójnego tematycznie cyklu artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych i jest poświęcona syntezie i badaniom strukturalnym rezorc[4]arenów. Doktorantka podjęła się realizacji niezwykle trudnego projektu badawczego w rozumieniu określenia wpływu parametrów na stan równowagi i identyfikacji poszczególnych składników złożonych mieszanin strukturalnych.

Oceniana praca składa się 50-stronicowego manuskryptu oraz czterech przedruków publikacji:

1. Stefańska K., Szafraniec A., Szymański M. P., Wierzbicki M., Szumna A. and Iwanek, Chiral chromane[4]arenes synthesised by cycloaddition reactions of o-quinomethine resorcin[4]arenes, New Journal of Chemistry 43(6), str. 2687-2693 (2019); IF 3,591; Q 2. *Zgodnie ze złożonymi oświadczeniami wkład eksperymentalny doktorantki polegał na częściowej syntezie zaprojektowanych związków i interpretacji danych spektroskopowych.*
2. Szafraniec, A., Iwanek, W., Synthesis of a coumarin derivative of resorcin[4]arene with solvent-controlled chirality, RSC Advances 10 (22), str.12747-12753 (20200; IF 3,361; Q 2. *Zgodnie ze złożonymi oświadczeniami wkład doświadczalny doktorantki polegał na zaprojektowaniu i syntezie 4-OH-kumarynowych pochodnych rezorc[4]arenu, wykonaniu pomiarów UV-Vis i fluorescencyjnych i interpretacji.*
3. Szafraniec, A., Iwanek, W., Intramolecular Hydrogen Bond Driven Conformational Selectivity of Coumarin Derivatives of Resorcin[4]arene, International Journal of Molecular Sciences 21 (17), nr artykułu 6160 (2020); IF 5.924, Q 2. *Zgodnie ze złożonymi oświadczeniami wkład eksperymentalny doktorantki polegał na zaprojektowaniu i syntezie 4-NH_2-kumarynowych pochodnych rezorc[4]arenu, wykonaniu pomiarów UV-Vis i fluorescencyjnych i interpretacji.*
4. Szafraniec A, Grajda, M., Jedrzejewska, H., Szumna, A., Iwanek, W., Enaminone Substituted Resorcin[4]arene-Sealing of an Upper-Rim with a Directional System of Hydrogen-Bonds, International Journal of Molecular Sciences 21 (20), nr artykułu 7494

Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii i Technologii Materiałów Funkcjonalnych
ul. Gabriela Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

tel. +48 58 347 22 88
fax: +48 58 347 19 49
e-mail: anna.skwierawska@pg.edu.pl
www.pg.edu.pl

(2020), IF 5.924, Q 2. *Zgodnie ze złożonymi oświadczeniami wkład doświadczalny Doktorantki polegał na syntezie enaminonów na bazie 1,3-diketonów oraz pierwszorzędowych amin, które następnie wykorzystała do syntezy tytułowych rezorc[4]arenów.*

Sam manuskrypt złożony jest z siedmiu zasadniczych części ujętych w spisie treści: Lista publikacji wchodzących w część rozprawy (1 str.), Wprowadzenie (3 str.), Cel i koncepcja badań (4 str.), Badania własne (30 str.), Podsumowanie (3 str.), Wykaz literatury (5 str.), oraz Przedruków publikacji wchodzących w skład rozprawy (1 str).

Wprowadzenie nakreśla zwięźle obszar tematyczny będący podstawą ocenianej pracy i obejmuje wyjaśnienie pojęcia chemii supramolekularnej, prezentację ogólną rezorc[4]arenów, sposoby i znaczenie ich modyfikacji ze szczególnym uwzględnianiem podstawników chiralnych.

Cel pracy i koncepcja badań to rozdział bardzo dokładnie definiujący zakres podstawowych badań z dokładnym omówieniem zamierzonego sposobu ich realizacji.

Badania własne to rozdział podzielony na kilka podrozdziałów. W pierwszym Doktorantka przedstawiła syntezę *o*-chinometinowej pochodnej rezorc[4]arenu otrzymaną w reakcję termolizy dwóch substratów (metoksy- i *N,N*-dimetylo-benzylowowych pochodnych rezorc[4]arenu *1a* i *1b*). Związek ten został wykorzystany w reakcji cykloaddycji styrenenu i mono-podstawionych jego pochodnych w pozycji 4 (-Cl, -CH_3, -OCH_3, -t-Bu, -O*t*-Bu). Produkty były izolowane z różną wydajnością 44 – 88%, użycie substratu 1b skutkowało wydłużeniem czasu reakcji i obniżeniem wydajności. Największy nadmiar diasteroizomeryczny, jak można było oczekiwać, uzyskano w przypadku 4-*t*-Bu-styrenu.

Synteza Dielsa-Aldera prowadzona w warunkach bez udziału katalizatora daje złożone mieszaniny produktów. Doktorantka analizując widma NMR zauważyła, że powstała mieszanina w reakcji cykloaddycji 4-metylostyrenu (*3c*) składa się głównie z symetrycznych izomerów. Podjęte próby rozdzielenia izomerów za pomocą HPLC wykazały obecność trzech głównych składników. Intensywność pików wskazała, że tylko w jednym przypadku udało się rozdzielić diasteroizomery symetrii C_4 złożone z pary enancjomerów. Zastosowanie detektora

Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii i Technologii Materiałów Funkcjonalnych
ul. Gabriela Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

tel. +48 58 347 22 88
fax: +48 58 347 19 49
e-mail: anna.skwierawska@pg.edu.pl
www.pg.edu.pl

ECD wskazało, że pierwsza eluowana frakcja (F-1 mieszanina dwóch enancjomerów) wykazuje przeciwne znaki. Forma krystaliczna związku 3c zawiera wszystkie cztery diastereoizomery.

W drugim podrozdziale pani mgr Anna Szafraniec opisała syntezy oparte na kaskadowej reakcji termolizy/addycji 1,4-Michaela 4-hydroksykumaryny z metoksy-benzylową pochodną rezorc[4]arenu prowadzonej w trzech rozpuszczalnikach (dioksan, toluen i kwas octowy) i w różnej temperaturze. Podstawą wyboru 4-hydroksykumaryny było poszukiwanie sztywnej jednostki o ciekawych właściwościach spektroskopowych łatwej do wbudowania w strukturę rezorc[4]arenu.

Trzeci podrozdział Doktorantka zadedykowała omówieniu wpływu podstawnika na selektywność konformacyjną kumarynowych pochodnych rezorc[4]arenu. Rejestrując widma ^{1}H NMR produktu reakcji 1,4-Michaela w dwóch rozpuszczalnikach (d-chloroform i d-dimetyloformamid) zauważyła znaczne różnice, których przyczyną według Autorki jest obecność lub brak wiązań wodorowych. Wykonanie dodatkowych eksperymentów 1D i2D NMR w tych samych rozpuszczalnikach było podstawą propozycji struktury typu latawca, której dynamika sterowana jest właściwościami protono-akeptorowymi rozpuszczalnika. Wprowadzenie 4-hydroksykumaryny do układu umożliwiło Doktorantce rozszerzenie badań i wykorzystanie spektrofotometrii UV-Vis i fluorymetrii. Fluorescencja 4-hydroksykumarynowej pochodnej[4]arenu w DMSO jest wyraźnie wyższa niż w chloroformie a pasmo jest przesunięte batochromowo o 25 nm w stosunku do 4-hydroksykumaryny.

W podrozdziale trzecim Autorka przedstawiła otrzymane wyniki dotyczące wpływu podstawnika na selektywność konformacyjną kumarynowych pochodnych rezorc[4]arenu a w szczególności sztywnych konformacyjnie związków typu *crown-in*. W tym celu Doktorantka jak wcześniej wprowadziła do górnej obręczy wyselekcjonowane podstawniki protono-donorowo(DH_2)-akceptorowe(A) w postaci 4-aminokumaryny. Zastosowanie reaktora Monowave 50 (Anton Paar) temperatury 160 °C, umożliwiło syntezę 4-aminokumarynowej pochodnej rezorc[4]arenu z wydajnością 90% w czasie zaledwie 15 minut. Na podstawie analiza 1D i 2D NMR roztworu produktu w d-chloroformie wykazała analogiczny efekt usztywniający

Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii i Technologii Materiałów Funkcjonalnych
ul. Gabriela Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

tel. +48 58 347 22 88
fax: +48 58 347 19 49
e-mail: anna.skwierawska@pg.edu.pl
www.pg.edu.pl

strukturę poprzez wiązania wodorowe jak w przypadku 4-hydroksykumaryny. Na podstawie widma ROESY stwierdzono, że proton grupy hydroksylowej rezorc[4]arenu oznaczony na rysunku 9 i 10 (f) znajduje się w bezpośrednim sąsiedztwie grupy metinowej CH (d) części obręczy dolnej. Przeprowadzona optymalizacja geometrii oraz obliczenia energii konformerów typu *crown-in* i *crown-out* metodą DFT/B3LYP/6-311(d,p) w chloroformie wykazały , że stabilniejszym w tych warunkach jest konformer pierwszy. Porównując stabilność konformerów pochodnej hydroksylowej (*crown-out*) i aminowej (*crown-in*) w chloroformie stwierdza się większą trwałość związku ostatniego dzięki bardziej rozbudowanej sieci wiązań wodorowych. Doktorantka wykazała, że aminowa pochodna rezorc[4]arenu nie wykazuje fluorescencji po rozpuszczeniu w chloroformie w przeciwieństwie do 4-aminokumaryny. W czwartej części badań własnych Doktorantka opisała enaminowe pochodne rezorc[4]arenu. W pierwszym etapie Autorka syntezowała enaminony wykorzystując dwa diketony (1,3-cykloheksanodion i dimedon) oraz sześć amin pierwszorzędowych. Drugim reagentem w reakcji addycji Michaela z enaminami była o-chinometinowa pochodna rezorc[4]arenu. W większości przypadków otrzymano skomplikowaną mieszaninę konformerów. W celu porównania względnej stabilności konformerów jednej z pochodnych przeprowadzono obliczenia teoretyczne stosując teorię funkcjonału gęstości (DFT), które wykazały, że konformacja *all-out* jest dominująca zarówno w przypadku roztworu w chloroformie jak i dimetyloformamidzie. Kolejnym wydzielonym rozdziałem jest Podsumowanie, w którym Doktorantka skrupulatnie wymieniła i krótko opisała zrealizowane przez Siebie cele. Z treści dołączonych oświadczeń współautorów wynika, że udział w pracy doświadczalnej Pani mgr Anna Szafraniec polegał na syntezie i charakterystyce otrzymanych makropierścieni za pomocą spektrometrii magnetycznego rezonansu jądrowego, spektrofotometrii UV-Vis i flurescencyjnej z tego względu moja ocena opiera się o fragmenty publikacji opisujące w/w aspekty oraz dołączony manuskrypt. Na podstawie lektury mogę zaliczyć do najważniejszych osiągnięć Doktorantki istotnych naukowo:

1. Propozycję tworzenie symetrycznych izomerów o symetrii C_4 w postaci czterech diasteroizomerów: (*all*-S_M, *all*-R_M), (*all*-R_P, *all*-S_P), (*all*-R_M, *all*-R_M) and (*all*-S_P, *all*-S_P) w

Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii i Technologii Materiałów Funkcjonalnych
ul. Gabriela Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

tel. +48 58 347 22 88
fax: +48 58 347 19 49
e-mail: anna.skwierawska@pg.edu.pl
www.pg.edu.pl

przypadku powstawania złożonej mieszaniny *o*-chinometonowych pochodnych rezorc[4]arenu (osiem możliwych centrów sterogenicznych w jednej cząsteczce)

2. Otrzymanie związku 3c w formie krystalicznej, którego analiza ułatwiła zrozumienie i wyjaśnienie stereochemii reakcji.
3. Określenie wpływu rodzaju i ilości wiązań wodorowych na sztywność konformacyjną i cyklochiralność kumarynowych pochodnych rezorc[4]arenu.
4. Określenie wpływu rozpuszczalnika na sztywność konformacyjną kumarynowych pochodnych rezorc[4]arenu.
5. Stwierdzenie istnienia dynamicznej mieszaniny konformerów enaminonowej pochodnej rezorc[4]arenu (11a, R=CH_3) typu *„in-out"* podlegającej wpływowi temperatury i rozpuszczalnika.

Reasumując, pani mgr Annę Szafraniec zsyntezowała wiele modeli rezorc[4]arenu umożliwiających przeprowadzenie założonych badań strukturalnych. Do analizy strukturalnej użyła 1D i 2D spektrometrii magnetycznego rezonansu jądrowego, dynamiki molekularnej i krystalografii.

Z uwagi na brak dodatkowych informacji należy ocenić, że dotychczasowy dorobek naukowy Doktorantki składa się z 4 opublikowanych własnych prac oryginalnych Sumaryczny współczynnik oddziaływania (5-letni Impact Factor IF5Y) czasopism, w których zostały opublikowane prace wynosi 19,039 (według Web of Science), średnia wartość IF(5Y) publikacji wynosi 4,76 natomiast suma punktów ministerialnych w/w publikacji wynosi 450 (rok 2022). Prace były cytowane 7 razy (bez autocytowań, według Web of Science).

Manuskrypt przygotowano niezwykle starannie co tłumaczy obecność nielicznych błędów redakcyjnych:

Strona 15 Rysunek 3. Struktura (all-R, all R-M)

Stona 32 Rysunek 13 – osie współrzędnych są nieopisane.

Strona 35 „ …który następnie krystalizowano z estru etylowego"

Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii i Technologii Materiałów Funkcjonalnych
ul. Gabriela Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

tel. +48 58 347 22 88
fax: +48 58 347 19 49
e-mail: anna.skwierawska@pg.edu.pl
www.pg.edu.pl

Strona 38 Różny zapis stopni Kelvina w tekście i pod rysunkami 6, 16 i 17. Zgodnie z *„Rozporządzenie Ministra Gospodarki, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 maja 2003 r. w sprawie legalnych jednostek miar" (DzU nr 103, poz. 954). W §17 tego Rozporządzenia i w załączniku 1 ustala się zapisywanie temperatury w postaci: 25 °C, czyli wartość liczbowa – spacja – jednostka (bez spacji między ° i C). Jeżeli wartość temperatury zapisuje się w stopniach Kelvina, wówczas zapis ten ma postać 273 K (wartość liczbowa – spacja – K)*

Z obowiązku recenzenta nie mogę jednak powstrzymać się od zadania pytań.

1. W jaki sposób wyznaczono wartości wydajności kwantowej pochodnych zawierających w swojej strukturze 4-hydroksy i 4-amino-kumarynę.
2. W jaki sposób przeprowadzono normalizację widm adsorpcyjnych i fluorescencji?
3. Czemu oś rzędna na rysunku 8 po prawej stronie jest opisana „znormalizowana absorbancja"
4. Czy prowadzono próby zastosowania stereoselektywnych katalizatorów?

Powyższe uwagi nie wpływają negatywnie na pozytywny odbiór całej dysertacji jaką przedstawiła Doktorantka. Wyniki uzyskane w ramach realizacji badań własnych przedłożonej pracy, uważam za interesujące i pod względem naukowym stanowiące wartościowy materiał, wcześniej niepublikowany i będący wkładem do literatury przedmiotu.

Na podstawie oceny pracy doktorskiej Pani mgr Anny Szafraniec zatytułowanej: „Synteza i badania fizykochemiczne nowych pochodnych rezorc[4]arenu o zróżnicowanej architekturze molekularnej, równowagach konformacyjnych i chiralności" stwierdzam, że recenzowana rozprawa spełnia wszystkie wymogi sformułowane w art. 187, rozdział 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i wnoszę do Rady Dyscypliny Wydziału Chemicznego Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie mgr Anny Szfraniec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Anna Sikorska

Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii i Technologii Materiałów Funkcjonalnych
ul. Gabriela Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

tel. +48 58 347 22 88
fax: +48 58 347 19 49
e-mail: anna.skwierawska@pg.edu.pl
www.pg.edu.pl