



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

dr hab. Zbigniew Pakulski prof. nadzw.
Instytut Chemii Organicznej PAN
Warszawa

Warszawa, 7. stycznia 2016

Recenzja pracy doktorskiej mgr Jolanty Robak ***Otrzymywanie mocznikowych i tiomocznikowych organokatalizatorów pochodnych cukrów i ich wykorzystanie w syntezie asymetrycznej***

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Jolanty Robak została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr. hab. Stanisława Porwańskiego.

Praca ta stanowi twórcze rozszerzenie wcześniejszych badań i wpisuje się logicznie w tematykę realizowaną w laboratorium prof. Bogusława Kryczki. Wybór tematu badań uważam za trafny. Wykorzystanie łatwo dostępnych i tanich substratów cukrowych do syntezy produktów o wysokiej wartości dodanej, w tym przypadku organokatalizatorów, stanowi ważny temat badań prowadzonych w licznych ośrodkach naukowych.

Praca ma klasyczny układ treści. Liczy ona 132 strony, w tym część teoretyczna zajmuje 45 stron, omówienie wyników 41 stron, a część eksperymentalna 43 strony. Praca kończy się krótkimi wnioskami i abstraktem w języku angielskim liczącymi w sumie 3 strony. Spis literatury liczy 86 pozycji, przy czym część z nich zawiera kilka podpunktów. Numeracja związków w części teoretycznej i badań własnych jest odrębna, co znacznie ułatwia czytanie pracy.

Przegląd literatury przedmiotu rozpoczyna omówienie znanych metod syntezy złożonych pochodnych takich jak kaliksareny, cyklodekstryny, czy bisferroceny zawierających mostek mocznikowy lub tiomocznikowy. Szczególny nacisk Doktorantka położyła na przedstawienie reakcji Staudingera-aza-Wittiga, wykorzystywanej później w Jej własnych badaniach. Następnie, czytelnik może zapoznać się z zastosowaniem (tio)mocznikowych pochodnych cukrów jako organokatalizatorów w kondensacji aldolowej, w addycji Michaela, w reakcji aza-Henry'ego i w reakcji Mority-Baylisa-Hillmana. Większość miejsca poświęcona jest pochodnym tiomocznikowym. Pochodne mocznika są omówione mniej szczegółowo, a szkoda, bo to one są głównym obiektem badawczym Doktorantki. W tym miejscu chciałbym dodać kilka uwag szczegółowych do omawianej części pracy: str. 15 – niezręczne sformułowanie "grup, które są

cząsteczkami chiralnymi". Cząsteczka jest tworem kompletnym; grupa, to z założenia określony fragment cząsteczki; str. 16 – odsyłacz [43] to raczej *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 468-473, a nie cytowana praca w *Chem. Rev.*; str. 31, w tabeli brak ilości użytego katalizatora; str. 34 – nie zdefiniowano podstawników a-g; Tabela 13, str. 35 – nadmiar enancjomeryczny w reakcji 3 określono jako -94%. Użycie minusa jest co najmniej dyskusyjne; wartość ee powinna być podawana jako liczba dodatnia. Podsumowując, przegląd literatury należy uznać za wystarczający do zrozumienia stojących przed Doktorantką wyzwań badawczych.

Kolejny rozdział p.t. "Omówienie wyników" rozpoczyna krótki wstęp, w którym Autorka szczegółowo definiuje stojące przed nią zadania. Następnie, mgr Jolanta Robak przedstawia wyniki uzyskane przy syntezie wyjściowych azydków cukrowych. Opisane syntezy to powtórzenia znanych z literatury procedur. Autorka skupiła się przede wszystkim na syntezie azydków anomerycznych, ale podjęła się również syntezy pochodnych 6-azydo-6-deoxy-galaktopiranozy i 3-azydo-3-deoxy-allofuranozy. W tym ostatnim przypadku, obserwowane wydajności pożądanego produktu były bardzo niskie ze względu na dominującą reakcję eliminacji. Szkoda, że Autorka nie pokusiła się o syntezę analogicznej pochodnej glukofuranozy wychodząc z dostępnej handlowo 1,2:5,6-diizopropylideno- α -D-allofuranozy. Spodziewam się, że reakcja wymiany estrów sulfonowych allofuranozy na grupę N_3 powinna przebiegać ze znacznie wyższą wydajnością.

Następnie, dysponując biblioteką ośmiu azydków, Doktorantka przystąpiła do syntezy szeregu pochodnych mocznikowych wykorzystując reakcję Staudingera-aza-Wittiga. Jako komponent aminowy Autorka wykorzystwała enancjomerycznie czyste aminy pochodne benzyloaminy, DACH-u, pirolidynometylo-pirolidyny, chinuklidyny i pirolidyny. W celu określenia roli reszty cukrowej w stereoróżnicowaniu, Doktorantka zsyntezowała również pochodne zawierające resztę achiralnej N,N-dimetyloetanodiaminy. Niepowodzeniem zakończyła się natomiast synteza pochodnej bis-(trifluorometylo)aniliny. Jak wynika z uwagi zamieszczonej w tej części pracy, następowała całkowita konwersja substratów, ale produkt ulegał rozkładowi na kolumnie chromatograficznej. W części eksperymentalnej możemy natomiast przeczytać, że produkty nie powstawały. Zastanawiam się, która informacja jest bliższa rzeczywistości. Zsyntezowano również dwie pochodne nie zawierające reszt cukrowych w cząsteczce. Pochodną tiomocznika **45** Doktorantka otrzymała dwiema niezależnymi drogami. Bądź przez addycję aminy do anomerycznego izotiocyanianu celobiozylu, bądź w reakcji Staudingera-aza-Wittiga z odpowiedniego azydku w obecności disiarczku węgla. Ta pierwsza metoda okazała się znacznie bardziej wydajna. Ciekawe, dlaczego Autorka nie wykorzystwała w syntezie katalizatorów otrzymanej z trudem pochodnej glukofuranozy **30**. Powstająca z niej pochodna mocznika stanowiła by ciekawy, zatłoczony sterycznie model organokatalizatora.

Tytuł rozprawy zapowiada "Otrzymywanie mocznikowych i tiomocznikowych..." katalizatorów. Wśród 22 otrzymanych organokatalizatorów pochodne tiomocznikowe reprezentowane są jednak tylko przez dwie pochodne (45 i 72).

Najważniejszą częścią badań było wykorzystanie otrzymanych (tio)moczników jako organokatalizatorów w syntezie asymetrycznej. Doktorantka rozpoczęła badania od przetestowania ich użyteczności w reakcji Michaela. Większość pochodnych okazała się nieaktywna. Addycję obserwowano tylko w kilku przypadkach, a otrzymane nadmiary enancjomeryczne były niskie. Podobnie, badane pochodne zawiodły w reakcji Mority-Baylisa-Hillmana. Swoją skuteczność okazały dopiero w reakcji aza-Henry'ego. Początkowo, zastosowanie pochodnych (tio)mocznikowych zawierających reszty aminy drugorzędowej lub pozbawionych funkcji aminowej prowadziło do produktów racemicznych. Doktorantka wykazała się tu głębokim pesymizmem pisząc, że "przetestowane związki okazały się nieskuteczne", co nie do końca jest prawdą. Spodziewane produkty otrzymano z wysoką wydajnością chemiczną (do 87%). Problemem był tylko brak enancjoselektywności reakcji. Bardzo dobre wyniki i wysoką wydajność zarówno chemiczną jak i optyczną dało zastosowanie organokatalizatorów zawierających w strukturze fragment aminy trzeciorzędowej (Tabela 3). Najwyższą enancjoselektywność reakcji zapewniły katalizatory 55, 56, 59 i 63. Niestety, brakuje mi porównania efektywności katalizatorów mocznikowych z tiomocznikowymi. W dyskusji o wpływie konfiguracji części aminowej na stereochemiczny przebieg reakcji (ostatni akapit na str. 80) warto chyba zastanowić się, czy nie jest to klasyczny przykład par *matched* i *mismatched*. Nie wiem, dlaczego do testowania zakresu stosowalności otrzymanych katalizatorów (str. 82-83) Doktorantka wybrała związek 49, który nie wykazywał dobrych własności katalitycznych. W badaniach w ogóle nie został użyty związek 38.

Wieńcząc tę część Podsumowanie trochę mnie rozczarowało. Zamiast zdecydowanie pokazać bardzo udane próby zastosowania zsyntezowanych organokatalizatorów i uzyskaną wysoką enancjoselektywność reakcji, Autorka ograniczyła się do nudnego i długiego wyliczania otrzymanych związków. Sprawia to wrażenie, jakby Doktorantka nie wierzyła w wysoką wartość swojej pracy.

Kilka uwag szczegółowych do tej części pracy: str. 59 – w związku 35 mamy sprzężenie diaksjalne, a nie aksjalno-ekwatorialne. Na schematach 22, 24 i 25 konfiguracje DACH-u w substracie i produktach są przeciwne. Str. 64, trzeci akapit – uzasadnienie wyboru obiektu badań jest dla mnie intelektualnie niedostępne. Str. 66, ostatni akapit – wielkość pierścieni cukrowych nie zmienia się, zmienia się tylko ich wzajemne położenie.

Rozprawę doktorską zamyka obszerna część eksperymentalna zawierająca szczegółowy opis przeprowadzonych syntez i analizy strukturalnej. Przy każdym opisie Autorka zamieściła wzór

strukturalny związku, co znakomicie ułatwia analizę treści. Niestety, nie przeprowadzono pomiarów skręcalności właściwej syntezowanych związków, co dla substancji optycznie czystych jest niezbędne. Część produktów została opisana jako "biały osad". Nie wiadomo, czy chodzi o bezpostaciową pianę, szkło, czy może kryształy, dla których należało by zmierzyć temperaturę topnienia. W pracy nie znalazłem również opisu metody określania konfiguracji absolutnej produktów reakcji testowych. Czy Doktorantka wykorzystywała wzorce? Inne drobne nieścisłości to np. podawanie wartości przesunięć w widmach ^{13}C NMR czy wartości stałych sprzężenia z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku. Nie jest określona metoda przypisywania sygnałów w widmach NMR. Prawdopodobnie Doktorantka wykorzystywała widma 2D NMR, ale nie jest to jasno napisane. W kilku przypadkach oznaczone w analizie elementarnej zawartości pierwiastków przekraczają dopuszczalne 0.4% różnicy względem wartości teoretycznej.

W pracy pojawiają się liczne błędy nomenklaturowe. Jeżeli na anomerycznym atomie węgla znajdują się atom bromu, grupa azydkowa lub grupa $-\text{NCS}$, to jest to bromek/azydek/izotiocyjanian piranozyli. W przypadku związku np. **51** (str. 114) nazwa powinna chyba zawierać fragment ...-6-deoxy- α -D-galaktopiranoz-6-yl-... Duże zastrzeżenia budzą nazwy wszystkich pochodnych mocznika. Przykładowo, znacznie bliższa prawdy powinna być nazwa np. związku **38** (str. 60): *N*-[(1*R*)-1-fenyletylo]-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo- β -D-glukopiranozylo) mocznik. Kierunek wiązań we wzorach krzesłowych cukrów jest ściśle określony ich budową przestrzenną. Jego zmiana w celu ułatwienia sobie rysowania gęsto rozmieszczonych podstawników jest poważnym błędem.

Pod względem edytorskim i językowym praca przygotowana jest dobrze. Schematy właściwie ilustrują przedstawiane wyniki. Autorka nie ustrzegła się jednak licznych błędów literowych, uchybień w interpunkcji i niezręczności stylistycznych. Pojawiają się także przykłady żargonu naukowego. Wszystkie te błędy nie wpływają jednak na wartość merytoryczną pracy, dlatego nie warto ich wymieniać. Pod względem merytorycznym nie mam do przedstawionej pracy żadnych zastrzeżeń. Zakończyła się ona pełnym sukcesem i otrzymane zostały efektywne organokatalizatory. Część wyników została już opublikowana w *Carbohydr. Res.* i zaprezentowana na szeregu konferencji krajowych i międzynarodowych.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe i wymogi obowiązującej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. Z pełnym przekonaniem składam do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego wniosek o dopuszczenie mgr Jolanty Robak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

