



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Zbigniew Pakulski, prof. IChO PAN

tel.: +48 22 343 20 05, fax: +48 22 632 66 81
zbigniew.pakulski@icho.edu.pl
ul. M. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
www.icho.edu.pl

Warszawa, 08 listopada 2019

Recenzja pracy doktorskiej mgr Izabeli Szulc
Synteza nowych chiralnych ligandów pochodnych cukrów i ich wykorzystanie w reakcjach asymetrycznych

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Izabeli Szulc została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr. hab. Anny Zawiszy, prof. UŁ. Jej celem było wykorzystanie cukrów do syntezy nowych, chiralnych ligandów i użycie ich w reakcjach katalizowanych kompleksami palladu oraz w reakcji addycji dietylocynku do układów α,β -nienasyconych. Praca ta wpisuje się logicznie w tematykę realizowaną od wielu już lat w Zakładzie Katalizy i Syntezy Organicznej Wydziału Chemii UŁ. Wybór tematu badań uważam za trafny. Wykorzystanie łatwo dostępnych i tanich substratów cukrowych do syntezy produktów o wysokiej wartości dodanej stanowi ważny temat badań prowadzonych w licznych ośrodkach naukowych.

Praca ma klasyczny układ treści. Liczy 109 stron, w tym część teoretyczna zajmuje 26 stron, omówienie wyników 27, a część eksperymentalna 41 stron. Praca zawiera również krótkie streszczenie po polsku i angielsku oraz przedstawienie celu pracy. Spis literatury liczy 84 pozycje, w tym część zawierających kilka podpunktów. Numeracja związków w części teoretycznej i w omówieniu badań własnych jest odrębna, co moim zdaniem znacznie ułatwia czytanie pracy.

W przeglądzie literatury Autorka skupiła się przede wszystkim na przedstawieniu znanych metod syntezy i wykorzystania w katalizie asymetrycznej ligandów cukrowych. Większość przywołanych w odnośnikach prac oryginalnych została opublikowana w XXI wieku lub w ostatnich latach poprzedniego stulecia. Potwierdza to aktualność zaproponowanej tematyki rozprawy doktorskiej. Część literaturową rozpoczyna omówienie znanych metod syntezy fosfin, fosfinianów, fosforynów itp. pochodnych zawierających rdzeń cukrowy. Doktorantka omawia różne typy ligandów (fosforoaminowe, P-P, P-S,

P-N, P-O) w reakcjach katalizowanych palladem, przede wszystkim reakcjach alkilowania allilowego, uwodornienia alkenów czy reakcji Hecka, oczywiście w wersji asymetrycznej.

Przy czytaniu tej części pracy, w oczy rzuca się brak numeracji wielu związków. Na Schemacie 2, wbrew opisowi, trudno znaleźć element asymetrii w produkcie sprzężenia pochodnych bromobenzenu z kwasem fenyloboronowym, a na Schemacie 5 brakuje przykładów omawianych reakcji. Na Schemacie 6 nie zdefiniowano reszty Ar, która ma decydujący wpływ na enancjoselektywność reakcji wodorowania. Literą X oznaczamy zazwyczaj atom chlorowca, a nie podstawnik organiczny (Schemat 13). W niektórych wzorach piranoz wiązania narysowane są w dość przypadkowych kierunkach. Tymczasem ich położenie jest ściśle określone budową przestrzenną cukrów (czy ogólniej – cykloheksanu) i regułami opisującymi sposób rysowania wzorów krzesłowych. Mimo tych drobnych potknięć, przegląd literatury można uznać za wystarczający do zrozumienia stojących przed Doktorantką wyzwań badawczych. A przynajmniej ma się takie wrażenie do momentu przeczytania pierwszych stron kolejnego rozdziału.

Kolejny rozdział p.t. *Omówienie wyników badań własnych* rozpoczyna krótkie wprowadzenie. Nieco zaskakujące jest umieszczenie w tym miejscu ponad 30 odsyłaczy (nie licząc prac własnych Zespołu) do publikacji poświęconych zastosowaniu ligandów cukrowych w syntezie asymetrycznej. Tak obszerny opis danych literaturowych powinien znaleźć się w części przeglądowej rozprawy. Doktorantka przedstawia również struktury dziewięciu ligandów L1-L9, które wybrała do dalszych badań. Staranny dobór struktur pozwala na zbadanie wpływu konfiguracji części cukrowej i zastosowanych grup zabezpieczających na enancjoselektywność reakcji katalizowanych palladem oraz addycji dietylocynku do α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Niepotrzebne, moim zdaniem, jest opisywanie ligandów zarówno liczbą porządkową, jak i symbolem literowym L. Wprowadza to lekkie zamieszanie i zmniejsza czytelność tekstu.

Autorka sprawnie przeprowadziła syntezę ligandów L1-L9 o konfiguracji D-gluko, D-galakto i D-allo. Syntezy były wieloetapowe, ale szczęśliwie poszczególne etapy przebiegały na ogół z dobrymi wydajnościami. Obecność labilnych grup trimetylosililowych na pewno wymagała zachowania dużej staranności w trakcie prowadzenia syntez. W trakcie syntezy ligandu L1 Doktorantka zaobserwowała nieoczekiwany produkt selektywnego desililowania w pozycji 4 i wykorzystała go, jak się okazało z doskonałym rezultatem, jako ligand L10.

Najważniejszą częścią badań było wykorzystanie otrzymanych ligandów w syntezie asymetrycznej. Mgr Izabela Szulc rozpoczęła badania od optymalizacji warunków reakcji octanu difenylopropenyłu z malonianem dimetylu w obecności kompleksu palladu z ligandem **L1**. Badana reakcja została następnie powtórzona w obecności pozostałych ligandów, w wybranych, optymalnych warunkach. Doktorantka zbadala również reakcję z udziałem malonianu dietylu oraz metylomalonianu dimetylu. Jak wynika z Tabeli 6 – poz. 7 (n.b. te warunki zostały wybrane jako optymalne) czas reakcji potrzebny do całkowitej konwersji substratu wynosił 15 min. Tymczasem wszystkie pozostałe reakcje opisane w tabelach 6 i 7 (za wyjątkiem poz. 3) prowadzone były przez 24 godziny. Skąd taka rozbieżność? Czyżby nadmiar ostrożności?

Ten etap badań zakończył się pełnym sukcesem. Następowala praktycznie całkowita konwersja substratu, produkty powstawały z bardzo wysoką czystością enancjomeryczną przekraczającą znacznie ee 90%. A co szczególnie ważne, zmieniając ligand, można było dowolnie sterować przebiegiem stereochemicznym reakcji otrzymując selektywnie jeden z enancjomerów. Brakuje jednak próby, choćby wysoce spekulatywnej, wyjaśnienia mechanizmu tego procesu i roli reszty cukrowej w generowaniu selektywności. Niepowodzeniem zakończyły się natomiast próby reakcji allilowego aminowania.

Doktorantka sprawdziła również skuteczność ligandów **L1** i **L11** (ten drugi opisany przez Sinou) w reakcji katalizowanej palladem cyklizacji węglanów izobutyloowych. Wydajność produktów była bardzo wysoka, natomiast selektywność i nadmiary enancjomeryczne co najwyżej średnie. Zastosowane ligandy nie przyniosły istotnej poprawy w porównaniu z procedurami opisanymi wcześniej w literaturze. Również addycja dietylocynku do chalkonu przebiegała z niewielkim nadmiarem enancjomerycznym.

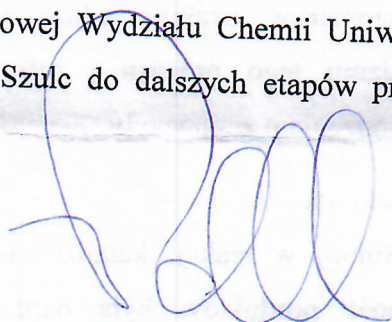
W kończącym ten rozdział *Podsumowaniu pracy badawczej* Autorka wymieniła najważniejsze osiągnięcia i zebrała wnioski wynikające z przeprowadzonych badań.

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. Analizy są kompletne, a prezentowane dane nie pozostawiają wątpliwości co do budowy opisywanych substancji. Z obowiązku recenzenta wspomnę o różnicy w podanej wydajności związku **L5**, która w części eksperymentalnej wynosi 26%, a w części badań własnych 45%. Związek **18** otrzymano po krystalizacji w postaci oleju. Czy skręcalność optyczną związków **3**, **4** i **13** mierzono w stanie równowagi?

Pod względem edytorskim i językowym praca przygotowana jest bardzo dobrze. Błędy literowe są bardzo nieliczne, praktycznie nie pojawiają się uchybienia w interpunkcji czy niezręczności stylistyczne. Autorka uniknęła także stosowania żargonu naukowego. Błędy, które udało mi się dostrzec, nie wpływają na wartość merytoryczną pracy i nie warto poświęcać im czasu. Pełną listę uchybień przekazałem Autorce.

Także pod względem merytorycznym nie mam do przedstawionej pracy żadnych zastrzeżeń. Zakończyła się ona pełnym sukcesem i otrzymane zostały efektywne ligandy. Otrzymane z nich katalizatory okazały się bardzo skuteczne, szczególnie w reakcji alkilowania allilowego. Część wyników została już opublikowana w trzech publikacjach. W dwóch z nich pani Izabela Szulc jest pierwszą autorką, w jednej pojawia się na miejscu drugim. Imponująca jest liczba wystąpień konferencyjnych – 17 posterów i jedno wystąpienie ustne.

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 Izabeli Szulc do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Pakulski