



UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU

Wydział Chemii

dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK

Toruń, 22 sierpnia, 2018r.

Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

### Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Zuzanny Wujkowskiej pt. *„Chiralne układy azaheteroorganiczne – synteza i zastosowanie w reakcjach stereoróżnicujących”*. Praca została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej, Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem promotora dr hab. Michała Rachwalskiego, prof. UŁ i przedstawiona jako monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Zuzanny Wujkowskiej składa się z cyklu sześciu publikacji o charakterze eksperymentalnym. Artykuły naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2015-2018, w renomowanych czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania Impact Factor (IF) i znajdujących się na liście A Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Dwie prace zostały opublikowane w *Tetrahedron: Asymmetry* ( $\sum$  IF = 4,234) i po jednej pracy w *ChemCatChem* (IF = 4,724), *Tetrahedron Lett.* (IF = 2,347), *Chirality* (IF = 1,956) i *J. Sulfur. Chem.* (IF = 1,271). Sumaryczny IF dla recenzowanych prac to 14,532, co daje 150 punktów MNiSW i świadczy o bardzo dobrym poziomie recenzowanej pracy. Do publikacji został załączony 41 stronicowy komentarz składający się ze wstępu dotyczącego tematyki badawczej, omówienia wyników zamieszczonych w poszczególnych pracach i wniosków końcowych. W nadesłanych materiałach znajdują się również streszczenia w języku polskim i angielskim oraz dane

osobowe o doktorantce. Dołączone zostały również informacje, iż kierowała Grantem Młodych Naukowców UŁ i była wykonawcą w dwóch grantach NCN (Sonata i OPUS). Wyniki prac zawartych w doktoracie były prezentowane na zjazdach w formie 13 posterów i 3 komunikatów ustnych, z których jeden został wyróżniony w konkursie na najlepszy ustny komunikat naukowy na IX Kopernikańskim Seminarium Doktoranckim w Bachotku. Do pracy doktorantka załączyła kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów, z których wynika, iż miała wiodącą rolę w prowadzonych eksperymentach, ustalaniu struktury otrzymanych związków i przygotowywaniu manuskryptu do publikacji. W pracy brakuje oświadczeń jednego współautora, prof. dr hab. Piotra Kiełbasińskiego (stosowne oświadczenia sugeruję przedstawić w trakcie obrony rozprawy doktorskiej).

Celem badań zaprezentowanych w ramach pracy doktorskiej była synteza nowych katalizatorów na bazie chiralnych amin, w tym chiralnych azirydyn i ich aplikacje w syntezach stereoselektywnych. Tematyka ta wpisuje się w szerszy nurt badań prowadzonych przez dr hab. Michała Rachwalskiego, prof. UŁ nad syntezą i wykorzystaniem pochodnych azirydyn, w tym azirydynoalkoholi i azirydynoamin w syntezie asymetrycznej.

Podjęta tematyka jest bardzo aktualna i wpisuje się we współczesne trendy syntezy organicznej. Poszukiwanie chiralnych katalizatorów na bazie małych cząsteczek organicznych jest istotne z uwagi na ich potencjalne zastosowanie w przemyśle chemicznym i farmakologicznym. Chiralne pochodne azirydyn odgrywają również istotną rolę w procesach biologicznych.

Badania doświadczalne doktorantka zaprezentowała w formie sześciu opublikowanych prac. Za cel pracy postawiła sobie aplikacje znanych katalizatorów zawierających chiralny fragment aminowy w syntezach asymetrycznych, jak i badaniach nad syntezą oraz zastosowaniem nowych chiralnych katalizatorów.

Pierwsza praca polegała na wykorzystaniu optycznie czynnych katalizatorów zawierających grupę hydroksylową, chiralne ugrupowanie sulfinyłowe i chiralne ugrupowanie aminowe (pochodne 2-izopropylazirydyny, 1-fenyletyloaminy, 1-(1'-naftylo)etyloaminy i *cis*-mirtanyloaminy) do reakcji asymetrycznego azirydynowania. Reakcje prowadzono z dodatkiem 20% katalizatora stosując jako reagenty  $\alpha,\beta$ -nienasycone aldehydy i podstawione benzylokarbaminiany. Dla najlepszego katalizatora z grupą 1-(1'-naftylo)-etyloaminową

otrzymano produkty z wydajnościami sięgającymi 93% i nadmiarami enancjomerycznymi do 91% ee. Ciekawym okazał się fakt, iż chiralność na ugrupowaniu aminowym odgrywała decydującą rolę na stereochemiczny przebieg reakcji azirydynowania.

Druga praca to aplikacje azirydnoalkoholi, zawierających na atomie azotu ugrupowanie tritylowe i azirydnoeterów podstawionych grupami metyloową i izopropyloową w pierścieniu azirydynowym do reakcji asymetrycznej addycji dietylocynku do enonów. Reakcje prowadzone były wobec różnych związków metali. Najlepsze rezultaty uzyskano stosując  $\text{Ni}(\text{acac})_2$ . Badano również wpływ podstawnika *tert*-butylowego i chlorkowego wprowadzonych do struktury chiralnych eterów na wydajności i enancjoselektywność procesu. Wykazano, że użyte azirydnoalkohole i azirydnoetery w reakcji z chalkonem lub cykloheksenonem i dietylocynkiem prowadziły do produktów reakcji Michaela z dobrymi wydajnościami i nadmiarami sięgającymi 93% ee. Udowodniono, że wprowadzenie do struktury podstawnika zwiększającego gęstość elektronową na atomie tlenu w strukturze azirydnoeteru istotnie zwiększyło wydajność i enancjoselektywność reakcji.

Trzecia praca to aplikacje powyższych azirydnoalkoholi i azirydnoeterów do asymetrycznej reakcji aldolowej. Stosując nitrowe pochodne benzaldehydu i aceton wobec powyższych katalizatorów i  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  w obecności 3% wody, otrzymano produkty reakcji z wydajnościami od 40-72% i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 98% ee. Zakres reakcji z uwagi na reaktywność był ograniczony do nitropodstawionych benzaldehydów.

Czwarta praca to wykorzystanie azirydnoalkoholi pochodnych kwasu migdałowego i D i L-seryny do reakcji addycji reagentów arylocynkowych do aldehydów. Odpowiednie cynkowe reagenty generowane były z podstawionych jodków arylowych lub kwasu fenylboronowego. Reakcje z aldehydami wobec 20% katalizatorów,  $\text{Li}(\text{acac})$  i N-metylo-2-pirolidonu prowadziły do produktów z wysokimi wydajnościami i enancjoselektywnościami sięgającymi 90%. Po raz kolejny wykazano, że centrum stereogeniczne zlokalizowane w pierścieniu azirydynowym ma istotny wpływ na nadmiar enancjomeryczny produktu.

Piąta praca to wykorzystanie azirydnoamidów jako katalizatorów do reakcji asymetrycznej reakcji aldolowej. Odpowiednie azirydnoamidy były syntetyzowane z terpenowych ketonów (mentonu, fenchonu i kamfory) na drodze dwuetapowej syntezy. W pierwszym etapie otrzymywane były hydroksykwasy, które wobec dimetylo i chiralnych metylo i izopropylo azirydyn, DCC i DMAP prowadziły do syntezy założonych katalizatorów. Po optymalizacji

warunków, reakcje prowadzono pomiędzy podstawionymi elektronoakceptorowymi grupami benzaldehydami a acetonem wobec triflanu cynku i 10% wody przez 72 godziny. Opracowana metodologia prowadziła do syntezy produktów z dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 99% ee. Zaproponowano schemat mechanizmu reakcji. Założono, że bicykliczne fragmenty terpenowe są odpowiedzialne za zatłoczenie przestrzenne, a fragment azirydynowy za stereoselekcję reakcji.

Szósta praca to kontynuacja badań nad możliwością wykorzystania optycznie czynnych katalizatorów zawierających grupę hydroksylową, chiralne ugrupowanie sulfinyłowe i chiralne ugrupowanie aminowe (pochodne 1-fenylloetyloaminy, 1-(1'-naftylo)etyloaminy i *cis*-mirtanyloaminy) do reakcji asymetrycznej redukcji imin. Zaproponowane katalizatory z powodzeniem katalizowały redukcję trójchlorosilanem różnych aromatycznych imin z wysokimi wydajnościami (90-95%) i nadmiarami enancjomerycznymi (81-97%).

Doktorantka w omówieniu zamieściła również wyniki z siódmej pracy, jeszcze nie opublikowanej, jednakże w mojej opinii te wyniki nie mogą podlegać ocenie z uwagi na przyjętą formę pracy oraz ich niekompletność. Brak jest chociażby danych eksperymentalnych potwierdzających budowę nowych katalizatorów. Szkoda, że doktorantka nie poczekała z prezentacją tych wyników do czasu ich opublikowania.

Po zapoznaniu się z przedłożonymi pracami stwierdzam, że zaprezentowane do oceny prace wypełniają w pełni założone cele pracy, a zaplanowane do syntezy i badań katalizatory okazały się bardzo efektywne w szeregu reakcjach asymetrycznych.

Do załączonych prac został dołączony 41 stronicowy komentarz. Pierwsza część to wstęp dotyczący tematyki badawczej. Na 7 stronach doktorantka prezentuje podstawowe zagadnienia dotyczące syntezy asymetrycznej, w tym metody prowadzące do otrzymywania optycznie czystych enancjomerów, jak np. rozdział enancjomerów poprzez diastereomeryczne pochodne, kinetyczny i dynamiczny kinetyczny rozdział, desymetryzacje i reakcje enzymatyczne. W kolejnej części omówienia, na 31 stronach, kolejno prezentuje wyniki opublikowanych prac. Całość kończą jednostronicowe wnioski końcowe. Omówienie zaopatrzone jest w 73 pozycje cytowanej literatury umieszczonej w przypisach. Ta część pracy napisana jest poprawnie. Nie udało się uniknąć jednakże pewnych błędów. W mojej opinii brakuje w tej części zaprezentowania celów pracy. Oczywiście można je w skrótowej formie znaleźć w streszczeniu. Brakuje też w pewnych fragmentach szerszych komentarzy,

np. brak jest dyskusji mechanizmu reakcji prezentowanego w pracy piątej, co uzasadniałoby podjęcie badań z pochodnymi terpenowymi. Na stronie 20 na Rysunku 2 i stronie 45 na Rysunku 10 wprowadzenie podstawnika R jest nieprecyzyjne, nie pokazuje, że amina jest połączona ze strukturą katalizatora poprzez atom azotu. Poprawnie jest to narysowane w oryginalnej pracy szóstej. Niektóre zdania wymagałyby doprecyzowania np. str. 20 „Układy 1c i 1d, które w swojej strukturze zawierały enancjomery 1-(1'-naftylo)-etyloaminy otrzymano w celu zbadania oddziaływania dwóch stereogenicznych centrów, które znajdują się na atomie siarki grupy sulfinyłowej oraz atomie węgla w ugrupowaniu aminowym.” Podobne zdanie znajduje się na stronie 46. Taka sytuacja występuje także we wszystkich innych katalizatorach użytych w tych pracach. Całkiem inne uzasadnienie znajduje się w oryginalnej publikacji. Zbyt ogólne jest zdanie na stronie 22 w podsumowaniu, „Každy enancjomer produktu można otrzymać przez zastosowanie odpowiedniego distereomerycznego katalizatora”. Podobna uwaga pojawia się kilkakrotnie w omówieniu str. 38, 44, 46, 47. Błędy są również w numeracjach związków: str. 37 azirydynooakohol ma nr 7 a powinien mieć numer 22, wszystkie numeracje w tabelach 12, 13, 14 i na schemacie 21 są błędne. Błędny jest tytuł tabeli nr 15. Brak jest stereochemii dla związków nr 51 b,c na Rysunku 10. Brak jest numeracji związków na Schemacie 23.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić bardzo duży wkład doktorantki w badania nad aplikacjami znanych i nowo opracowanych katalizatorów azaheteroorganicznych w różnych syntezach asymetrycznych. Dobrane katalizatory i typy reakcji, w których je wykorzystano charakteryzują się wysoką indukcją asymetryczną. W tym kontekście przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pani mgr Zuzanny Wujkowskiej spełnia wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku. Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Zuzanny Wujkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK