



Dr hab. inż. Rafał Kowalczyk

Wrocław, 22.01.2024

Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny

Tel.: 71 320 40 39

[rafal.kowalczyk@pwr.edu.pl](mailto:rafal.kowalczyk@pwr.edu.pl)

## Recenzja rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Nowe zastosowania pochodnych alkaloidów chinowa (Cinchona) jako katalizatorów w reakcjach enancjoselektywnych” autorstwa mgr. Piotra Jarosława Grodka.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska zrealizowana pod opieką Pana prof. Janusza Jurczaka stanowi syntetyczne podsumowanie badań Autora, mających na celu syntezę nowych, chiralnych soli amoniowych opartych na szkielecie alkaloidów z grupy *Cinchona*. Następnie potencjał otrzymanych katalizatorów został zbadany w wybranych stereoselektywnych reakcjach alkilowania, wykorzystując katalizę przeniesienia fazowego. Innowacyjnym założeniem w strukturze proponowanych chiralnych soli amoniowych jest wykorzystanie pochodnych halogenoamidów do czwartorzędowania alkaloidu. Warto zaznaczyć, że otrzymany motyw, będący jednocześnie donorem wiązania wodorowego, został umieszczony w innej pozycji niż znane z literatury związki z elementem strukturalnym donora wiązań wodorowych. Te ostatnie są zazwyczaj pochodnymi alkaloidów sfunkcjonalizowanych w pozycji 9, a najczęściej *epi*-aminochininy. Z tego punktu widzenia oraz biorąc pod uwagę potencjalnie szeroką gamę wariacji strukturalnych badanych amidów, otrzymane wyniki przyczyniają się do dalszego rozwoju katalizy PTC przy wykorzystaniu chiralnych soli amoniowych.

Rozprawa doktorska mgr. Grodka jest zredagowana w języku polskim w stylu klasycznym i obejmuje 145 stron maszynopisu. W pracy przywołano 152 publikacje. Część wyników zostało opublikowane w dwóch czasopismach naukowych o obiegu międzynarodowym. Dysertacja zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim oraz informacje o projekcie w ramach których zostały zrealizowane badania. Autor umieścił także wykaz skrótów, po którym przechodzi do dwustronicowego przedstawienia założeń i celowości podejmowanych badań oraz definiuje zakres tematyczny wprowadzenia w tematykę podejmowaną w rozprawie.

*Przegląd Literaturowy* stanowi ściśle nawiązanie do założeń i celu badań. Zorganizowany jest w kilka podrozdziałów, w których Autor szczegółowo omawia przykłady zastosowań katalizatorów PTC w reakcjach stereoselektywnego alkilowania zasad Schiffa, ketonów, malonianów oraz epoksydacji, kończąc omawianie przykładów katalizy w obszernej części zatytułowanej „Reakcje wobec innych substratów”. Zebrany materiał stanowi obszerne podsumowanie, w którym dość dobitnie wskazano na szeroki zakres zastosowania katalizy PTC uzupełnione o aspekty ekonomiczne, które w opinii Autora przemawiają na korzyść stosowania związków

z grupy *Cinchona* nad solami opartymi na szkielecie binaftyli. W ocenie Recenzenta nie można odmówić Autorowi racji, ale warto potraktować układy zaproponowane przez prof. Maruoka jako alternatywę szczególnie tam, gdzie napotykamy ograniczenia w efektywności pochodnych alkaloidów.

Omawiając wyniki innych badaczy, Doktorant przykłada znaczną uwagę do faktu tworzenia wiązań wodorowych z cząsteczką wody i analizuje jego wpływ na promowanie korzystnej konformacji katalizatora PTC, co stanowi interesujący i kluczowy aspekt w świetle prowadzonych przez niego badań. Przedstawienie schematu ilustrującego potwierdzenie postawionej tezy (patrz strony 15 i 16) niewątpliwie zwiększyłoby atrakcyjność i przejrzystość rozprawy. Dodatkowo, na stronie 39, Autor odnosi się do publikacji prof. Itsuno dotyczącej katalizatorów z ugrupowaniem sulfonamidowym, wskazując na istotny wpływ wprowadzonego motywu na skuteczność katalizatora oraz jego rolę jako donora wiązania wodorowego. Brak jednak ilustracji schematycznej tak ważkiego przykładu, co stanowi pewne niedociągnięcie w dysertacji. Próżno także w całej rozprawie doszukiwać się propozycji klasycznych modeli indukcji asymetrycznej z wykorzystaniem soli amoniowych jak modelu tetraedrycznego lub na opartego na oddziaływaniach  $\pi$ -facjalnych. Podczas analizy omawianego fragmentu rozprawy należy również zwrócić uwagę na kilka kwestii związanych z redakcją rozprawy :

1. Na stronie 51, przy omawianiu reakcji syntezy C-glikozyloasparaginy (schemat 2.10), warto wyjaśnić, do czego odnosi się wartość nadmiaru diastereomerycznego, szczególnie że wskazano wartość nadmiaru przy centrum stereogenicznym, którego rola w reakcji jest raczej bierna.

2. Konsekwentne oznaczanie związków numerami związków bardziej niż ich akronimami, zwiększyłoby klarowność w schematach, zwłaszcza w przypadku schematów 2.23, 2.60, i innych.

3. Wskazanie, że oksazolininy są cyklicznymi iminami lub zasadami Schiffa, jak stwierdza Autor na stronie 35, wymaga korekty. Podobnie, związek na schemacie 2.29 także nie jest zasadą Schiffa.

4. Stwierdzenie na stronie 37, że eter cyklopentylo-metylowy jest nietypowym rozpuszczalnikiem, wymaga uściślenia, gdyż jest to powszechnie stosowana alternatywa dla innych eterów i uznawana za "bardziej zielony rozpuszczalnik".

5. Opis i struktura katalizatorów na schemacie 2.33 nie powinny budzić wątpliwości i lepszym rozwiązaniem byłoby określenie konfiguracji centrów stereogenicznych w obu związkach.

6. Zdanie na stronie 51 dotyczące pierścienia, który ulega otwarciu, oraz podstawienia cyt. *przez liniową grupę*, wymaga większej precyzji językowej.

7. Schemat 2.54 może sugerować, że centrum stereogeniczne jest niezdefiniowane.

8. Schemat 2.76 nie wskazuje jednoznacznie na strukturę katalizatora, co również wymaga poprawki.

9. Proszę o wyjaśnienie znaczenia cyt. *przyległych struktur* na stronie 79.

10. Format cytowania prac, do których odwołuje się Doktorant jest nieściśły i raz przedstawiona jest pełna lista autorów, podczas gdy w innych, jak choćby cyt. 79, w postaci Jørgensen *et al.*

Na zakończenie, schemat 2.92 wydaje się być nietrafnie dobrany, gdyż odnosi się do zupełnie innego mechanizmu kowalencyjnej katalizy iminiowej, a nie katalizy PTC.

Druga część obejmująca omówienie badań własnych Autora rozpoczynają się szczegółowym przedstawieniem ścieżki syntezy zmierzającej do otrzymania grupy chiralnych soli amoniowych z systematycznie powtarzającymi się motywami strukturalnymi. Następnie prezentowane są metody otrzymywania substratów, z których otrzymywanie kwasu hipurowego i azlaktonu mogłyby zostać pominięte. Ich synteza jest omówiona w licznych preparatykach organicznych. Dalsza część rozprawy w punkcie 3.4. traktuje o zastosowaniu katalizy soli amoniowych i stanowi główny trzon badań Autora. Pierwsze próby przyniosły wartości nadmiarów enancjomerycznych produktów alkilowania nie przekraczające 67%. Doktorant w dyskusji do wyników próbuje wskazać potencjalne przyczyny umiarkowanych stereoselektywności w reakcji,

a także, jak na stronie 97, określa zabiegi pozwalające w przyszłości na wgląd w stan przejściowy kluczowy dla transferu chiralności.

Transfer chiralności z otrzymanych katalizatorów do produktów alkilowania ketonoestrów doprowadził Autora do uzyskania produktu z nadmiarem enancjomerycznym na poziomie 80% w przypadku specyficznego amidu zawierającego dodatkowo grupę chinolinową, który ulega zwiększeniu do 91% na drodze optymalizacji struktury substratu. Podobnie jak wskazano w komentarzach do wstępu rozprawy, podobnie i w tym miejscu dotkliwy brak modelu stereochemicznego, w którym uwzględnia się obserwacje eksperymentalne jak wpływ struktury substratu wraz z organizacją kompleksu aktywnego w oparciu o oddziaływania słabe przez wiązania wodorowe, ogranicza atrakcyjność rozprawy. Na rysunku 3.2. wskazano wprawdzie strukturę kompleksu aktywnego substrat-katalizator, ale informacja ta nie daje wglądu w proces generowania centrum stereogenicznego. Ponadto, zaznaczone odległości między grupą karbonylową substratu, a elementami struktury katalizatora nie wskazują na wiązania wodorowe i wymagają szerszego omówienia, tym bardziej, że Autor nie wskazuje na potencjalne oddziaływanie oksyanionu z pozytywnie naładowanym atomem azotu katalizatora jak opisano w jednej z tematycznych prac, która ukazała się na łamach *Organic Letters* (2012, tom 14, strony 5836-5839). Należałoby również podać detale dotyczące bazy, funkcjonatu i metody, jakie zastosowano przy wykonywaniu obliczeń kwantowo-chemicznych.

Ostatnią grupą reakcji testowych dla syntezowanych katalizatorów PTC stanowiły reakcje halogenowania za pomocą elektrofilowych odczynników fluorujących, chlorujących i bromujących. Szereg optymalizacji w przypadku fluorowania doprowadził Doktoranta do oczekiwanego produktu z nadmiarami enancjomerycznymi do 88% na drodze doboru odpowiedniej zasady nieorganicznej. Autor wykazał również, że obecność wiązania wodorowego jest istotnym elementem w generowaniu centrum stereogenicznego, którego skuteczność spada do 27% ee gdy mamy do czynienia z amidem trzeciorzędowym. Szkoda tylko, że brak odniesienia do wyniku uzyskanego w analogicznych warunkach dla pochodnej drugorzędowego amidu 2-nitroaniliny. Podobnie jak w przypadku fluorowania, skrupulatnie przeprowadzona optymalizacja struktury katalizatora i warunków reakcji, pozwoliły Autorowi zaproponować układ katalityczny do chlorowania testowanego ketonoestru metylowego, który pozwala generować oczekiwany produkt z nadmiarem do 93% ee w obniżonej temperaturze. Wartości te ulegają zwiększeniu do 97% wraz z rosnącą zawadą steryczną wywoływaną przez objętościowo wymagające grupy estrowe w substracie. W mojej ocenie to wartościowy element rozprawy, którego wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *Journal of Organic Chemistry*. Jednak zupełnie niejasna pozostaje dla Recenzenta konkluzja na stronie 120 rozpoczynająca się od słów „Badania reakcji [...]” do końca akapitu.

W części *Podsumowania i Wnioski* Autor dokonuje syntetycznego i dość optymistycznego podsumowania wyników. Recenzent podziela zdanie Doktoranta o atrakcyjności układu katalitycznego pracującego efektywnie przy załadunku katalizatora na poziomie 0.5 mol% oraz krótkich czasach reakcji. Warto jednak przywołać fakt, że przykłady ograniczają się do stosunkowo wąskiej grupy substratów i reakcji, co nie zmienia faktu, że dalsze studia mogą przynieść równie ciekawe rezultaty.

Kolejna część rozprawy to opis przeprowadzonych eksperymentów. Procedury eksperymentalne są wyczerpujące. Niestety, opis produktów reakcji ogranicza się tylko do widm  $^1\text{H}$  NMR. Ta część rozprawy przygotowana została w sposób wyjątkowo niestaranny. Brakuje opisu widm  $^{13}\text{C}$  NMR, a także pozostałych danych charakteryzujących otrzymane katalizatory. Dane eksperymentalne powinny być przedstawione przez Doktoranta w sposób należyty i odpowiadać standardom jakie wyznacza choćby czasopismo *Journal of Organic Chemistry*.

Podsumowując, pomimo krytycznych uwag przedstawionych w recenzji, rozprawa doktorska Pana mgr. Piotra Grodka prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie, przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a co za tym, w myśl obowiązującej Ustawy (t.j. Dz. U. 2023, poz. 742. z późniejszymi zmianami) spełnia warunki określone w artykule 188 pkt 1-4 tejże Ustawy.

Wobec wyżej podniesionych argumentów wnoszę do Rady Naukowej IChO PAN w Warszawie o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized initials and a long, sweeping flourish.