



Białystok, 29.12.2023 r

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Piotra Jarosława Grodka
pt. „ Nowe zastosowania pochodnych alkaloidów chinowca (cinchona) jako katalizatorów w
reakcjach enancjoselektywnych ”**

Praca doktorska Pana **magistra Piotra Grodka** wykonana została w ramach Warszawskiej Szkoły Doktorskiej Nauk Ścisłych i Biomedycznych [Warsaw-4-PhD] w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dr hab. Janusza Jurczaka.

Dorobek publikacyjny Piotra Grodka w zakresie przedstawionej pracy stanowią dwa artykuły naukowe, opublikowane w dwóch czasopismach (renomowanym i płatnym: M. Majdecki, P. Grodek, J. Jurczak, *J.Org.Chem.* 2021; P. Niedbała, M. Majdecki, P. Grodek, J. Jurczak, *Molecules* 2022) o dobrym współczynniku oddziaływania. Tematyka przedłożonej pracy dotyczy metodologii enancjoselektywnej syntezy organicznej z zastosowaniem chiralnych katalizatorów przeniesienia fazowego. ICHO PAN w Warszawie ma szeroko znane i długie tradycje w rozwijaniu metodologii syntezy z wykorzystaniem katalizy przeniesienia fazowego (PTC), a Zespół VIII ICHO PAN, w którym doktorant realizował swoją pracę ma doświadczenie i dobrze publikowane osiągnięcia na polu zastosowania pochodnych alkaloidów chinowca (cinchona) jako chiralnych katalizatorów (np. M. Majdecki, P. Niedbała, J. Jurczak, *Org. Lett.* 2019). Tematyka dotyczy aktualnej i ważnej dziedziny chemii organicznej o istotnym wymiarze praktycznym, metod potencjalnie skalowalnych i stosowanych technologicznie.

Przedłożona do recenzji praca obejmuje 145 stron tekstu wraz ze zintegrowanymi grafikami. Zawartość jest podzielona w sposób typowy dla prac z zakresu chemii organicznej i obejmuje: Streszczenie-Abstract, wykaz skrótów (głównie znanych powszechnie w dziedzinie chemii organicznej, ale bez skrótów istotnych dla tej pracy związków alkaloidowych (Q, QD, CQ, CQD - trzeba ich szukać w tekście!), spis treści (zwięzły i przejrzysty), "Założenia i cel pracy", przegląd literatury dotyczącej enancjoselektywnych reakcji katalizowanych pochodnymi alkaloidów chinowca (72 str.), badania własne (41 str.), podsumowanie, część eksperymentalną oraz wykaz literatury nazwany "Odniesienia literaturowe". Pomimo zamieszczenia klarownego tytułu dwu stronicowego rozdziału "Założenia i cel pracy" nie można tam znaleźć ani założeń, ani celu pracy, lecz ogólne stwierdzenia i informacje o istotności organokatalizy, a jakkolwiek związek z celem pracy to stwierdzenie: "Postanowiłem więc, z powyższych powodów włączyć się w przedstawiony tu perspektywiczny nurt syntezy organicznej"

i "...skierował moją uwagę na syntezę i wykorzystanie układów katalitycznych wywodzących się z tanich i łatwo dostępnych związków naturalnych" oraz wyrażenie zamiaru zbadania reakcji pochodnych glicyny i związków dikarbonylowych: "Reakcje, które planowałem w związku z tym zbadać, należały do dwóch grup. Pierwszą z nich były funkcjonalizacje pochodnych glicyny, natomiast drugą grupę stanowiły funkcjonalizacje związków dikarbonylowych". Brak jest istotnych w aplikacjach grantowych założeń, na których opierają się hipotezy badawcze, brak hipotez i tzw. "Aims & Objectives", w tym wypunktowanych lub choćby zwerbalizowanych oczekiwanych rezultatów, najlepiej mierzalnych, ilościowych wyników. Brak umiejętności przedstawienia celów źle wróży skuteczności naukowej kandydata (w tym w pozyskiwaniu grantów, planowaniu samodzielnych badań, i ogólnie w posługiwaniu się metodą naukową).

W drugim rozdziale będącym przeglądem związanej z tematem pracy literatury autor dokonał omówienia zastosowań chiralnych katalizatorów PTC poczynając od pionierskich prac Maruoki i koncentrując się na katalizatorach pochodnych alkaloidów *cinchona*. Zaprezentowany obszerny przegląd wykazuje ogrom osiągnięć w tej dziedzinie, ale także istniejące problemy (np. związane z kosztem stosowania katalizatorów), w których rozwiązaniu autor upatruje też wartości naukowej swojej pracy. Opisane studia literaturowe doktoranta kończą się formalnym podsumowaniem jednak bez jasnego stwierdzenia, w oparciu o istniejący stan wiedzy, dlaczego i jakie cele badawcze wyznaczył sobie doktorant, a jedynie z ogólnym stwierdzeniem o popularności substratów i parametrach reakcji: "w kwestii pozostałych parametrów reakcji, takich jak temperatura, czas reakcji czy ilość użytego katalizatora, jak również w mniej przebadanych reakcjach, takich jak na przykład α -halogenowania, nowe amidowe i mocznikowe pochodne alkaloidów opracowane przez Zespół VIII IChO PAN, w którym wykonywałem badania do niniejszej pracy, wykazują wielki potencjał". Dopiero w rozdziale 3 "Badania własne" przedstawione zostaje, jak pisze autor "sedno pracy badawczej", czyli badanie zastosowań pewnej biblioteki nowych katalizatorów.

W rozdziale - "Badania własne" omówione zostały plan i synteza szeregu katalizatorów poprzez reakcję czwartorzędowania azotu aminowego w 6 wybranych alkaloidach chinowca (oznaczanych Q, QD, CQ, i ich uwodornionych analogach HQ, HQD, HCQ) za pomocą α -bromopochodnych 6 wybranych amidów metodami opracowanymi w zespole (wydajności czwartorzędowania wynosiły 30-97%). W sumie autor przygotował bibliotekę 36 katalizatorów, dla których spodziewał się dobrej efektywności na podstawie poprzednich badań prowadzonych w zespole. Autor przygotował też substraty badanych reakcji: estry iminowej pochodnej glicyny (imina benzofenonu i glicyny), 2-fenylazlaktone, estry karboksytetralonu, karboksyindanonu i ketoestry niearomatyczne. Dalej następuje opis badania reakcji benzylowania iminowych pochodnych glicyny. Otrzymano

umiarkowane enancjoselektywności benzylowania (zwykle 12-67%, czasem brak selektywności), szkoda tylko, że nie podano w tabelach także wydajności reakcji i konwersji. Alkilowania jodkami etylu i *tert*-butylu nie działały ze zrozumiałych względów (dlaczego nie próbowano alkilowania jodkiem metylu?). Następnie opisano alkilowania związków 1,3-dikarbonylowych oraz próby halogenowania w pozycji α do karbonyli. Badane i optymalizowane benzylowania estrów 1-karboksyindanonów dawały zwykle umiarkowane enancjoselektywności. Wysoką czystość enancjomeryczną produktów (powyżej 90%) obserwowano typowo dla substratów estrowych, reagentów i katalizatorów ze sterycznie wymagającymi podstawnikami (estry *t*-butylowe, podstawione bromki benzylu itp). Podobnie reakcje fluorowania za pomocą NFSI dały zwykle mierne enancjoselektywności do 65% z jednym ciekawym wyjątkiem (ale niepowtarzalnym!) 88% ee produktu α -fluorowania wobec 50% roztworu węgla ceru. Reakcje α -chlorowania dały lepsze wyniki do (97% ee) dla katalizatora z podstawnikiem bifenylowym i sterycznie wymagającymi substratami estrowymi (ester *t*-butylowy i adamantylowy). Próby α -bromowania 2-metoksykarbonylo-1-indanonu dały same rozczarowujące wyniki (selektywności 0-12%) mimo stosowania różnych zasad i warunków. Z opisu wynika, że autor przeprowadził w sumie wiele eksperymentów, które wymagały planowania i organizowania uzyskanych wyników. W części *Badania własne* w tabelkach zaprezentowane zostały tylko enancjoselektywności reakcji dla biblioteki badanych katalizatorów, różnych substratów i zmiennych warunków reakcji (temperatury, stężenia, zasady). Enancjoselektywność jest głównym parametrem badanym w syntezie enancjoselektywnej, lecz wnioski o efektywności danej metody i porównania mogą być wyciągane gdy znane są również konwersje reakcji i wydajności izolowanych produktów. Te dane nie zostały pokazane w dyskusji (nie można ich znaleźć w części eksperymentalnej!). Problemem może być też powtarzalność; ile razy eksperymenty były powtarzane i w jaki sposób? Czy z uwzględnieniem zmienności źródeł rozpuszczalników lub reagentów? Ten problem zmanifestował się boleśnie w postaci niemożliwości powtórzenia pewnych wyników (pochwalić należy jednak **uczciwe przyznanie** tego faktu w pracy doktorskiej!). Innym problemem jest dyskusja wyników (zakładając ich miarodajność). Dyskutując wyniki, np. z tabeli 3.5, str. 93 autor stwierdza, że otrzymanie mieszaniny racemicznej (0% selektywności) wobec katalizatora z boczną grupą *t*-butylową było prawdopodobnie spowodowane małą zawadą sterczyną grupy bocznej katalizatora. Czy grupa *t*-Bu stanowi mniejszą zawadę niż grupa Ph (41% ee izomeru R). W tym badaniu adamantyl jest również całkowicie nieskuteczną grupą boczną katalizatora. Ponadto bifenyl daje jedynie 4% ee izomeru S. Czy te wyniki nie są sprzeczne? Jeśli nie są sprzeczne, to jaki jest widoczny trend? Brak jest w dyskusji jakichkolwiek odniesień literaturowych co do względnych efektów sterycznych grup (wartość A?). Taka spekulacja robi wrażenie powtarzania zasłyszanych opinii bez refleksji opartej o podstawową wiedzę z analizy

konformacyjnej albo źródła literaturowe. A może takie uwzględnianie jedynie efektów sterycznych jest zbyt silnym uproszczeniem? Muszę wskazać, że całościowy sposób prezentacji wyników w pracy nie ułatwia dyskusowania treści; struktury nie są ponumerowane, a katalizatory w tabelkach i schematach czasem podpisane nieprecyzyjnie np. kat CQD - a nie jest to cynchonidyna. Odnosi się wrażenie, że opis w całej pracy jest pełny skrótów myślowych, nieprecyzyjnego języka oraz "chodzenia na skrót". Oczywiście rozumiem, że takie "*cutting corners*" oszczędza czas i wysiłek autora, ale robi to bardzo złe wrażenie (osobiście nie akceptuję takiej formy). Wątpliwości co do samodzielności autora nasuwa forma opisu "postanowiliśmy", "zaplanowaliśmy" skonstrastowana z opisem technicznych czynności w formie liczby pojedynczej. Oczekuję, że autor wyjaśni, które plany, wyniki i wnioski są jego samodzielnym wkładem, a które owocem pracy zespołowej. Ponadto oczekiwałem aby autor takiej pracy jasno wskazał na ograniczenia i zakres stosowalności przedmiotowej metodologii syntezy, w przeglądzie literaturowym dla znanych, jak i dla swoich nowo otrzymanych, katalizatorów. Autor pokazał w pracy, że nie opanował słownictwo z zakresu stereochemii, mimo że jego praca dotyczyła syntezy enancjoselektywnej. Przykładami słabości nazewnictwa i języka są:

1. Nieprecyzyjne wyrażenia z zakresy syntezy stereoselektywnej: *synteza/reakcja asymetryczna* (zamiast enancjoselektywna), *indukcja asymetryczna*, *inwersja indukcji asymetrycznej* (str. 100), *kontrola stereochemii* (str.79 chyba stereoselektywności).

2. Niepoprawne wyrażenia: *homochiralny diastereoizomer* (str. 33, może enancjomerycznie czysty), *chiralne 1,2-dihydroksylowanie* (str. 66), *test/przeгляд aktywności asymetrycznej* (str. 99/105), *separacja mieszaniny racemicznej* (zamiast rozdział, str. 103), *rozcieńczenie próbki* (zamiast mieszaniny reakcyjnej, str. 111), *wygląd świadczył o zawodnieniu* (może zawilgoceniu, str. 117), *tworzenie niekorzystnego dla chiralności wiązania wodorowego* (str.94).

Inne błędy: Czy grupa nitrowa jest w pozycji beta ? (str.91 Schemat 3.13), "*roztworu zbiorczego*" (zamiast roztworu podstawowego). A wyrażenia "*pod głęboką próżnią*" i "*przerób reakcji*" nie wydają mi się częstymi w literaturze ani właściwymi, w tym kontekście, polskimi terminami.

Oczekiwałem odpowiedzi: Dlaczego brak sygnałów olefinowych w widmie NMR świadczy o 100% konwersji, jeśli nie badano surowego produktu, a produkt był strącany i to z niewielką wydajnością (str. 84)? Czy na str. 45 to *regioselektywność* czy chemoselektywność? Czy enancjomerycznie czysta higryna jest naprawdę substratem (i to ważnym) do syntezy tropinonu (str. 23) jak pisze autor? Jaki jest błąd pomiaru ee w badaniach autora i jaka jest powtarzalność wyników eksperymentów (selektywność, konwersja, izolowana wydajność - ile % wydajność teoretycznej wynosi), uwzględniając błąd systematyczny i przypadkowy, zarówno analiz HPLC jak

i procedury prowadzonych reakcji? Czy to było badane i jak? To pytanie istotne w świetle wyników w tabeli 3.27 str. 113. Czy podane tam zmiany ee (np. 87-93 %) ze zmianą temperatury są w granicach błędu. Czy możliwe jest aby enancjoselektywność reakcji spadała ze wzrostem temperatury? A jeśli tak, to pod jakim warunkiem, czy on tu może zaistnieć?

Czy czystość enancjomeryczna/diastereomeryczna otrzymanych katalizatorów, rozumiem że nowych, nieopisanych związków, została zbadana? W pracy brak jest charakteryzacji związków chiralnych takich jak choćby skręcalność właściwa (wraz z warunkami rejestracji)? Brak też innych danych (stan skupienia-forma i barwa, temperatura topnienia, MS, $^{13}\text{C-NMR}$) wymaganych do charakteryzacji nowych związków. Pogmatwane jest cytowanie literatury np. str. 128 "w oparciu o lit[151], a może powinno być "za lit[151]", bo ten związek jest tam otrzymywany i scharakteryzowany.

Nie rozumiem przedstawionej racjonalizacji wyników z tabeli 3.20 podanej na str. 108: "wyjaśnieniem tego zjawiska jest możliwość enolizacji substratu w warunkach neutralnego pH, w związku z tym należy uznać, że użyta zasada pełni bardziej funkcję stabilizującą powstały enolan w trakcie tworzenia kompleksu aktywnego katalizator-substrat". Autor powinien tu wyjaśnić, który etap procesu odpowiada za enancjoselektywność (topowość stron/lic enolanu?)? A także, wyjaśnić rozważając kwasowość termodynamiczną reagujących indywidualów, czy i które etapy procesu są kontrolowane kinetycznie albo termodynamicznie. Czy kwasowość kinetyczna oraz agregacja może mieć tu znaczenie?

Autor tłumaczy działanie katalizatora w oparciu o obliczoną strukturę (Rys 3.2 str. 102), brak jest jednak w pracy jakichkolwiek danych ani odnośników literaturowych pozwalających odtworzyć obliczenia, na wyniki których autor się powołuje w dyskusji - robi to wrażenie braku samodzielności i korzystania z obliczeń zrobionych przez innych (nie podano nawet metod i wersji oprogramowania Spartan). Czy autor sam dokonał obliczeń i gdzie są dane (powinny być podane w części eksperymentalnej)?

Nasuują się także uwagi dotyczące stwierdzenia podsumowującego (str. 122) niską selektywność/brak selektywności reakcji NBS w kontraście do NCS: "postawiliśmy hipotezę dotyczącą reakcji bromowania, mianowicie: Ponieważ długość wiązania N-Br jest większa niż N-Cl, odpowiednio dla N-bromosukcynimidu i jego N-chlorowego analogu, jednocześnie atom bromu jest znacznie większy od atomu chloru, a względy steryczne odgrywają istotną rolę w kształcie kompleksu aktywnego katalizatora i reagentów (zarówno wygenerowanego z β -ketoestru enolanu, jak i odpowiedniego N-halosukcynimidu), jest możliwe iż w przypadku NBS kompleks aktywny przybrał znacznie mniej korzystną dla enancjoselektywności strukturę". 1. Hipoteza naukowa nie powinna zawierać "jest możliwe iż" tzw. "hedging". 2. Czy w analizie konformacyjnej atom bromu "jest

znacznie większy" (powoduje większą zmianę energii konkurujących struktur/konformacji?) niż atom chloru? Czy dyskutowane zjawisko było modelowane?

Praca zawiera, niekonsekwentnie sformatowaną listę cytowanej literatury oraz część eksperymentalną z minimalistycznym opisem procedur (format jest inny niż typowy i prawidłowy w publikacjach z chemii organicznej - moim zdaniem niepoprawny, choć niekiedy spotykany) bez pełnej charakteryzacji nowych związków (nowych katalizatorów, bo bez odnośników literaturowych!).

Mniejszych uchybień jak błędy literowe (np. nazwiska ("*Merryfielda*" str. 30) lub ich odmiana "*opracowane przez Ramachandran*") już nie wymieniam.

Podsumowując: Tematyka i uzyskane wyniki stanowią prawdopodobny wkład w rozwój chemii organicznej. Zamieszczone pytania i moje krytyczne uwagi mają na celu danie szansy na poprawienie sylwetki absolwenta studiów doktoranckich - przyszłego doktora chemii. Autor otrzymał i zbadał działanie biblioteki 36 katalizatorów na wybranych substratach, a otrzymane enancjoselektywności reakcji pozwoliłyby, być może, na praktyczne zastosowanie kilku reakcji gdyby podano wszystkie istotne dane. Niestety cały sposób opisu wyników (poczynając od braku logicznego podziału na podrozdziały) i swoisty obskurancki styl prezentacji wyników połączony z niedopuszczalnymi brakami danych eksperymentalnych w części eksperymentalnej (brak wskazania, które ze związków są znane w literaturze i odpowiednich odnośników) uniemożliwia merytoryczną weryfikację faktycznych osiągnięć autora na podstawie samej pracy. Tak napisana praca, może zostać oceniona pozytywnie na podstawie przesłanek humanitarnych. Publikacje i dodatkowe dane charakteryzacji nowych związków (stosowanych w pracy jako katalizatorów) nieco poprawiają moją ocenę dorobku Autora. Wytłumaczenia wymaga jednak dokładność pomiarów podanych skręcalności właściwych katalizatorów (błąd pomiaru i cyfry znaczące, czy wyniki są właściwie podane?). Np., w skrajnym przypadku dla bromku N-(adamant-1-ylo)acetamidyllocynchoninowego podano skręcalność "+107.0 (c=1.1, MeOH)". Podsumowując podane dane w dyskusji i części eksperymentalnej; nie spotkałem się z takim poziomem prezentacji wyników nawet w pracy magisterskiej. W szczególności, spodziewałem się dużo wyższego poziomu pracy doktorskiej z tak wysoko cenionej jednostki jak IChO PAN.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji **praca mgr. Piotra Jarosława Grodka** pt. „Nowe zastosowania pochodnych alkaloidów chinowca (cinchona) jako katalizatorów w reakcjach enancjoselektywnych” wraz z materiałami, zgodnie z obowiązującymi przepisami, minimalnie **spełnia wymagania** i wnioskuje do wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o **dopuszczenie, wyjątkowo**, Pana mgr. Grodka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Ryszard Łażny