



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Chemii



UCZELNIA
BADAWCZA
INICJATYWA DOSKONAŁOŚCI

Dr hab. Zbigniew Rafiński, prof. UMK
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Gagarina 7
87-100 Toruń
e-mail: payudo@chem.umk.pl

Toruń, 26.06.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Łukasza Adama Włoszczaka
z tytułu**

*„Zastosowanie 2-(trifluorometylo)pirolidyny jako katalizatora reakcji pirogronianów
i 2,3-diketonów w addycji nukleofilowej z α,β -nienasyconymi nitroalkenami ”*

przedstawionej Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii
Nauk w Warszawie w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Łukasza Adama Włoszczaka została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka Młynarskiego, którego zainteresowania naukowe od lat koncentrują się wokół stereokontrolowanych procesów w obrębie chemii cukrów, katalizy metaloorganicznej czy reakcji aldolowych. Niniejsza rozprawa doktorska dotyczy zastosowania 2-(trifluorometylo)pirolidyny jako katalizatora reakcji pirogronianów i 2,3-diketonów w addycji nukleofilowej z α,β -nienasyconymi nitroalkenami. Praca ta wyróżnia się rzetelnym podejściem do chemii syntetycznej, prezentując zarówno solidne podstawy teoretyczne, jak i zaawansowane umiejętności praktyczne w zakresie pracy laboratoryjnej. Badania nad procesami biochemicznymi wykazały, że związki 2,3-dikarbonylowe odgrywają kluczową rolę w syntezie aminokwasów, takich jak alanina, walina i leucyna. Mimo dynamicznego rozwoju organokatalizy w XX wieku, pełny potencjał tych związków nie został jeszcze w pełni wykorzystany w syntezie chemicznej. W niniejszej dysertacji zaprezentowano nowatorskie metody wykorzystania związków 2,3-dikarbonylowych w reakcji z



nitroalkenami, z zastosowaniem 2-(trifluorometylo)pirolidyny jako katalizatora. Organokataliza, choć początkowo uznawana za ciekawostkę, zyskała na znaczeniu dzięki badaniom Storka nad enaminami oraz odkryciu katalizy proliną w reakcji Hajosa–Parrisha–Edera–Sauera–Wiecherta. Przełomem były prace Beniamina Lista i Dawida MacMillana z 2000 roku, które wykazały, że za pomocą proliny lub chiralnej pochodnej imidazolu można precyzyjnie kontrolować przebieg reakcji chemicznej, w tym jej enancjoselektywność. Nagroda Nobla w 2021 roku dla tych naukowców podkreśla znaczenie ich odkryć. Obecnie, organiczne katalizatory, zwłaszcza aminy, znajdują szerokie zastosowanie w nauce, przemyśle farmaceutycznym i spożywczym, umożliwiając efektywne przeprowadzanie wielu transformacji chemicznych bez problemów związanych z toksycznymi zanieczyszczeniami, typowymi dla katalizy metalami. Związki 2,3-dikarbonylowe, pomimo swojej prostoty, są trudne do wykorzystania w syntezie asymetrycznej. Niniejsza rozprawa prezentuje szczegółowe badania nad reakcjami tych związków z α,β -nienasyconymi nitroalkenami w obecności 2-(trifluorometylo)pirolidyny. Kluczowym aspektem jest wybór odpowiedniego katalizatora, który przyspiesza reakcje, prowadząc do różnych produktów. W kontekście estru pirogronianu, zarówno mechanizmy enolowy, jak i enaminowy będą ze sobą konkurować, co wymaga starannego doboru warunków reakcji. Podjęta problematyka jest aktualna i ważna zarówno z punktu widzenia badań naukowych, jak i praktycznych zastosowań. Opracowanie efektywnych metod syntezy związków chemicznych o wysokiej enancjoselektywności przy użyciu organokatalizatorów ma potencjał do znaczącego wpłynięcia na rozwój nowych leków i innych produktów chemicznych, przy jednoczesnym zmniejszeniu negatywnego wpływu na środowisko.

Pod względem formalnym praca ma klasyczny układ i składa się ze 184 stron ponumerowanego tekstu podzielonego na 5 zasadniczych rozdziałów, w których Doktorant przedstawia część literaturową związaną merytorycznie z treścią rozprawy (46 strony), dobrze i czytelnie zarysowany cel pracy (3 stron), omówienie uzyskanych wyników wraz z dyskusją (36 stron), krótkiego podsumowania z wnioskami (3 strony) oraz części eksperymentalnej (65 stron). Z przytoczonego układu wynika, że praca została zredagowana w sposób przyjęty dla tego typu rozpraw doktorskich.

Część literaturowa omawianej rozprawy doktorskiej, podzielona jest na cztery istotne podrozdziały.



W tej części pracy dokonano przeglądu dotychczasowych publikacji chemicznych skupiając się na wybranych reakcjach typu Michaela w asymetrycznej organokatalizie. Pan Włoszczak omówił także rolę pirogronianów i 2,3-diketonów w wybranych strategiach organokatalitycznych. Struktura i zawartość tej części pracy prezentuje się jako koherentna i dobrze skonstruowana, stanowiąc solidne podstawy dla dalszej, szczegółowej dyskusji na temat wyników badań Autora.

Badania własne Pana Włoszczaka zostały omówione w kolejnym rozdziale. Celem prowadzonych przez niego badań było opracowanie metody wykorzystania estrów kwasu pirogronianowego w reakcjach z α,β -nienasyconymi nitroalkenami w obecności organokatalizatorów. Podejście badawcze rozpoczęto od pytania, czy możliwa jest enancjoselektywna reakcja tych estrów z elektrofilami, w czym związki te posiadają potencjał ze względu na prostotę syntetyczną i funkcjonalność. Początkowe badania modelowe nie przyniosły oczekiwanych produktów, co doprowadziło do przetestowania szerszego zakresu katalizatorów oraz optymalizacji warunków reakcji, w tym wpływu rozpuszczalnika, temperatury i stechiometrii reagentów. Dalsze badania koncentrowały się na sprawdzeniu zakresu stosowalności metody, co obejmowało próby syntez z użyciem różnorodnych substratów. W szczególności, zbadano reakcje z różnymi nitroalkenami oraz estrami pirogronianu, analizując wpływ struktury estrowej na wydajność i selektywność. Wyniki te sugerowały, że wielkość grupy estrowej w strukturze pirogronianu miała istotny wpływ na wyniki reakcji, co było kluczowe dla dalszego rozwoju metodyki. Przeprowadzone próby modyfikacji produktów, w tym ich transformacji w kierunku użytecznych bloków budulcowych i potencjalnych prekursorów leków, wskazywały na ograniczenia metody w przypadku niektórych struktur substratowych, gdzie powstawanie enaminy było utrudnione lub reakcja zatrzymywała się w części cyklu katalitycznego przed nieodwracalnym etapem hydrolizy. Ponadto, niektóre próby zastosowania estrów etylowych, które okazały się niereaktywne w zoptymalizowanych warunkach, podkreśliły specyfikę i wyzwania metody. Przeprowadzone badania, mimo ograniczeń, dostarczyły ważnych wskazówek do dalszej optymalizacji i rozwijania nowych aplikacji syntetycznych.

Zastosowanie otrzymanych γ -nitropirogronianów w drugiej części badań Pana Włoszczaka obejmowało rozwój metod syntetycznych pozwalających na przekształcenie tych związków w użyteczne produkty. W badaniach tych doktorant



skupił się na redukcji γ -nitropirogronianów w łagodniejszych warunkach reakcyjnych, używając niklu Raneya w atmosferze wodoru. Zmniejszenie ciśnienia i temperatury reakcji pozwoliło na uzyskanie porównywalnej wydajności bez wpływu na nadmiar enancjomeryczny, co jest istotne z punktu widzenia utrzymania stereoselektywności procesu. Interesujące jest, że zastosowanie octanu etylu zamiast metanolu jako rozpuszczalnika pozwoliło uniknąć niepożądanego transestryfikacji, podkreślając znaczenie doboru odpowiedniego medium reakcyjnego w procesach syntetycznych. Konfigurację absolutną produktu, diastereoizomeru cis, ustalono przez porównanie widm NMR z literaturą, co pozwala na dokładne określenie struktury chemicznej uzyskanych związków.

Doktorant próbował także przeprowadzić redukcję innych γ -nitropirogronianów z różnymi podstawnikami, jednak te przemiany były mniej wydajne i wykazywały niską diastereoselektywność, co wskazuje na ograniczenia metody dla bardziej zróżnicowanych substratów. Zgłoszone niepowodzenia w redukcji γ -nitropirogronianów z alifatycznymi grupami w pozycji β , które zakończyły się bez wydzielenia produktu, stanowią istotną przeszkodę, mogącą wpływać na dalsze zastosowania tych związków. Kluczowym wnioskiem z tej części badań jest, że choć rozwijana metodyka redukcji otwiera nowe możliwości w syntezie pochodnych piroolidyny, które znajdują zastosowanie jako katalizatory organiczne, to nadal wymaga ona optymalizacji, szczególnie w kontekście zwiększenia diastereoselektywności i rozszerzenia zakresu stosowalności na bardziej zróżnicowane substraty.

W trzeciej części badań Autora skupiono się na asymetrycznej addycji nukleofilowej 2,3-diketonów do α,β -nienasyconych nitroalkenów, gdzie celowano w osiągnięcie regioselektywności oraz wysokiego poziomu enancjoselektywności i diastereoselektywności. Zaobserwowano zależności między strukturą katalizatorów a mechanizmem reakcji, co prowadziło do różnic w wynikach reakcji, zależnie od użytego katalizatora. Katalizator (S)-VII i XIV odgrywały kluczowe role, gdzie pierwszy był skuteczny w tworzeniu pożądanego regioizomerów, choć z niską wydajnością, a drugi przyczyniał się do uzyskania produktów z bardzo dobrym nadmiarem enancjomerycznym i diastereoselekcją. Próby zastosowania różnych amin (pierwszorzędowych i drugorzędowych) z dodatkiem kwasu benzoowego nie przynosiły oczekiwanych produktów, ale finalnie uzyskano lepsze wyniki z aminą



pierwszorzędową w reakcji z katalizatorem (S)-VII, co znacznie zwiększyło wydajność reakcji. Największe wyzwanie stanowiło wytworzenie i oddzielenie pożądaných produktów wśród licznych produktów ubocznych oraz cyklicznych produktów z enamin. Rozważano różne podejścia do rozwiązania problemu z regioselektywnością i diastereoselekcją, w tym zmiany w ilości diketonu, stosunku kwasów i amin, co doprowadziło do usprawnienia procesu syntetycznego. Testy różnych rozpuszczalników oraz zmiany temperatury reakcji także miały znaczący wpływ na wyniki, podkreślając złożoność mechanizmu reakcji i znaczenie precyzyjnego kontrolowania warunków eksperymentalnych. Ostatecznie, eksploracja zakresu stosowalności metody uwzględniała różne diketony i nitroalkeny, z czego niektóre reakcje były mniej skuteczne, zwłaszcza te z cyklicznymi diketonami, które nie przebiegały lub dawały bardzo niskie wydajności. Mimo to, eksperymenty pokazały potencjał metody do produkcji związków o wysokim nadmiarze enancjomerycznym, co ma znaczenie dla dalszych aplikacji syntetycznych.

W czwartej części badań, doktorant skoncentrował się na analizie cyklopentanów jako potencjalnych bloków budulcowych dla bardziej złożonych cząsteczek chemicznych. Znaczącą cechą tych związków jest obecność trzech grup funkcyjnych: karbonylowej, hydroksylowej i nitrowej, które są szczególnie reaktywne i podatne na dalsze modyfikacje chemiczne. Pierwszym krokiem była próba eliminacji grupy hydroksylowej z cyklopentanonu, co miało na celu redukcję liczby centrów stereogenicznych i stworzenie nitro-olefiny zdolnej do reakcji Michaela. Proces eliminacji grupy hydroksylowej nie przebiegał jednak z pełną konwersją, co dowodziło o trudnościach związanych z użyciem zbyt słabych baz lub kwasów. Ostatecznie, zastosowanie DBU w środowisku DCM umożliwiło pełną konwersję, ale proces był utrudniony przez liczne produkty uboczne. Następnie, skupiono się na ochronie grupy hydroksylowej, co miało umożliwić przeprowadzenie dalszych transformacji chemicznych, które mogłyby być utrudnione przez obecność tej grupy. Reakcja acetylowania z użyciem bezwodnika octowego, DMAP i DBU w DCM była bardziej skuteczna w niższych temperaturach, co pozwoliło na otrzymanie produktu acetylowanego z przyzwoitą wydajnością. Próby podniesienia temperatury prowadziły do spadku wydajności oraz powstawania produktów ubocznych. W kolejnym etapie, badania koncentrowały się na rozszerzeniu struktury pięciocząłowego pierścienia do sześciocząłowego przez insercję atomu tlenu lub węgla, jednak większość tych prób



zakończyła się niepowodzeniem. Reakcje Baeyera-Villigera oraz próby utlenienia cyklicznego ketonu do laktonu nie doprowadziły do pożądanych konwersji. Zastosowanie diazometanu, choć przyniosło pewne rezultaty, miało bardzo niską wydajność.

Podsumowując, choć ostatnia część badań nie przyniosła oczekiwanych rezultatów w zakresie ekspansji pierścienia czy otrzymywania nowych, stabilnych produktów, to jednak umożliwiła zrozumienie ograniczeń i wyzwań związanych z reaktywnością i stabilnością badanych związków. Wyniki te rozszerzają wiedzę o możliwościach syntetycznych cyklopentanów i 2,3-diketonów, co może być punktem wyjścia do dalszych badań w tej dziedzinie.

Przy pisaniu pracy Doktorant nie ustrzegła się uchybień edytorskich oraz sformułowań, które są niepoprawne lub zredagowane w sposób mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam niektóre z nich jak również uwagi do samej pracy:

- Dlaczego w reakcjach odpowiednich nitroolefin zdecydowano się w większości przypadków stosować pirogronian etylu, skoro wydajność była najlepsza dla pochodnej estru metylowo. Nadmiary enancjomeryczne są praktycznie takie same i wpływ wielkości funkcji estrowej dla grup Me, Et, Bn jest praktycznie takie same.
- W trzeciej części badań zaobserwowano zależności między strukturą katalizatorów a mechanizmem reakcji, co prowadziło do różnic w wynikach. Czy można dokładniej wyjaśnić, dlaczego katalizatory (S)-VII i XIV wykazywały takie różnice w efektywności i selektywności?
- Pomimo wielu prób, nie udało się zrealizować pełnej ekspansji pierścienia w reakcji Baeyera-Villigera. Czy można by było rozważyć alternatywne metody lub warunki reakcji, które mogłyby zwiększyć wydajność tej transformacji?

Pod względem redakcyjnym dysertacja została przygotowana niezwykle starannie, a nieliczne występujące błędy stylistyczne i edytorskie nie wpływają na wysoką ocenę recenzowanej pracy. Praca została napisana klarownym i precyzyjnym językiem, a szczegółowość zawartych w niej informacji uważam za całkowicie wystarczającą.



Naukowy wkład mgr Łukasza Adama Włoszczaka, został opisany na dwóch artykułach opublikowanym w renomowanym czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis* o międzynarodowym zasięgu i wysokim współczynniku oddziaływania IF oraz w *European Journal of Organic Chemistry*.

Podsumowując, wyrażam przekonanie, że przyjęty cel pracy został całkowicie zrealizowany, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny i w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną ocenianej dysertacji. W mojej ocenie przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Przedstawiona do oceny praca doktorska mgr Łukasza Adama Włoszczaka spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w stosownej Ustawie, wobec czego przedkładam wniosek o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.