



**WYDZIAŁ
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

UNIwersYTET ŁÓDZKI
WYDZIAŁ CHEMII
KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ I STOSOWANEJ
ul. Tamka 12
91-403 Łódź
tel. (+48) 42 635 57 73
katchois@uni.lodz.pl

Dr hab. Anna Zawisza, prof. UŁ
e-mail: anna.zawisza@chemia.uni.lodz.pl
tel: (42) 635 58 02

Łódź, dn. 11.08.2021 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Izabeli Węglarz

pt. „Enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia wiązań węgiel–węgiel
katalizowane kompleksami cynku”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została wykonana w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, pod kierunkiem Prof. Jacka Młynarskiego.

W Zespole tym, od dłuższego już czasu prowadzone są interesujące i ważne badania nad stereokontrolowanymi syntezami docelowych produktów naturalnych. Praca mgr Izabeli Węglarz mieści się w tym nurcie badawczym i dotyczy opracowania enancjoselektywnej reakcji redukcji i tworzenia wiązań węgiel–węgiel w warunkach katalizy kompleksami cynku, a następnie wykorzystania opracowanej metodologii do syntezy cennych prekursorów leków oraz związków biologicznie aktywnych.

Rozprawa liczy 148 ponumerowanych stron i ma przyjemną szatę graficzną, co niewątpliwie ułatwia jej czytanie. Również pod względem edytorskim praca prezentuje się dobrze, a zauważone drobne błędy językowe nie zasługują na wzmiankę.

Praca ma układ typowy dla prac z zakresu chemii organicznej – składa się z trzech głównych części o zbliżonej długości, to jest przeglądu literaturowego związanego z tematyką badań, prezentacji otrzymanych wyników badań wraz z dyskusją i części eksperymentalnej. W pracy znajduje się 215 odnośników do literatury. Praca poprzedzona jest wykazem skrótów używanych przez Autorkę, a ponadto zawiera spis publikacji stanowiących podstawę dysertacji wraz z wykazem doniesień konferencyjnych, na których zaprezentowane zostały wyniki przeprowadzonych badań.

Pracę rozpoczyna jednostronicowe streszczenie, w którym Doktorantka zwięźle formułuje cel pracy, którym było opracowanie wysoce aktywnych układów katalitycznych opartych na soli cynku, które mogłyby promować dwa typy reakcji z udziałem silanów: reduktywną reakcję aldolową ketonów oraz redukcję prochiralnych cyklicznych imin, po czym na prawie 2 stronach rozdziału zatytułowanego Cel pracy, szczegółowo przedstawia zaplanowane badania oraz wyjaśnia przyczyny podjęcia danej tematyki.

Jak Doktorantka słusznie wskazuje, kataliza asymetryczna z wykorzystaniem chiralnych kompleksów metali stanowi najważniejszy sposób stereoselektywnego tworzenia nowych wiązań typu węgiel–węgiel oraz węgiel–heteroatom. Dotychczas najczęściej stosowanym podejściem w syntezie asymetrycznej było wykorzystanie kompleksów metali szlachetnych, w szczególności palladu, rodu, bądź rutenu. Choć katalizatory te cechuje duża skuteczność, to związane z nimi wysokie koszty, dostępność, a także niekorzystny wpływ na organizmy żywe oraz środowisko naturalne sprawia, że wciąż poszukuje się tańszych i mniej toksycznych rozwiązań. Doniesienia ostatnich lat świadczą o coraz szerszym zastosowaniu cynku w katalizie kompleksami metali. Proponowane przez Doktorantkę badania dotyczące zastąpienia katalizatorów na bazie metali szlachetnych o wiele tańszymi, bardziej dostępnymi i przyjaznymi dla środowiska kompleksami octanu cynku w połączeniu z prostymi chiralnymi ligandami *N*-donorowymi uważam za ważne, zarówno ze względów poznawczych jak i aplikacyjnych.

Temu też zagadnieniu poświęcona jest część literaturowa pracy (licząca 45 stron), która stanowi doskonale wprowadzenie do badań własnych Doktorantki. Właściwy układ całej „Części literaturowej” i inteligentny dobór treści jednoznacznie świadczy o dobrym rozeznaniu Doktorantki w literaturze przedmiotu i stanowi duże ułatwienie dla czytelnika pracy. Doktorantka rozpoczyna przegląd literaturowy od omówienia asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów i aldehydów w obecności silanów, ale także innych czynników redukujących, takich jak: cząsteczkowy wodór, borany, związki cynoorganiczne czy dietylocynk. W dalszej części mgr Węglarz zaprezentowała metody syntezy drugorzędowych amin w asymetrycznej redukcji cyklicznych imin.

Lektura tego rozdziału daje mi podstawę do stwierdzenia, że przeprowadzone studia literaturowe były solidnym fundamentem do projektowania i realizacji badań własnych, opisanych w następnym rozdziale.

Kolejny rozdział zajmujący strony od 70 do 108 zatytułowany „Badania własne” Autorka rozpoczyna przypomnieniem i dokładniejszym sprecyzowaniem głównego celu zaplanowanych badań, po czym następuje szczegółowy opis i dyskusja przeprowadzonych

syntez i analiz otrzymanych związków. Z uwagi na to, że większość uzyskanych wyników przeszła już proces recenzji w czasopiśmie, rola recenzenta jest uproszczona.

Badania Doktorantka rozpoczęła od opracowania *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów z α,β -nienasyconymi estrami. Sprawdzając wpływ: struktury ligandów i silanów, rozpuszczalnika, temperatury, ilości użytego katalizatora na przebieg modelowej reduktywnej reakcji aldolowej pomiędzy acetofenonem **173** a akrylanem metylu **18** wykazała, że najlepszą wydajność i enancjoselektywność zapewnia użycie 15 mol% chiralnego kompleksu octanu cynku w połączeniu z załoczoną sterycznie chiralnym ligandem *N*-donorowym opartym na pochodnej (1*R*,2*R*)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diaminy w *m*-ksylenie oraz temperaturze $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ w obecności $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako donora wodoru.

W kolejnym etapie zoptymalizowane warunki prowadzenia reakcji Autorka wykorzystała do zbadania uniwersalności opracowanej metodologii *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów. W tym celu wykorzystała różnorodne alifatyczno-arylowe oraz heteroaromatyczne związki karbonylowe oraz handlowo dostępne akrylany pełniące rolę pronukleofili. Doktorantka wykazała, że diastereoselektywność badanej reakcji w dużej mierze zależy od budowy chemicznej stosowanych substratów i wymaga dalszych badań. Niemniej jednak, opracowana procedura umożliwia łatwy dostęp do zróżnicowanych strukturalnie chiralnych produktów β -hydroksyestrowych z bardzo dobrą wydajnością i wysoką enancjoselektywnością (do 91% ee) bez konieczności użycia wcześniej stosowanych kosztownych oraz często toksycznych kompleksów metali szlachetnych. Ponadto Doktorantka określiła konfigurację absolutną otrzymanych β -hydroksyestrów. Przeprowadzając trzyetapową syntezę polegającą na redukcji izomeru *anti*- β -hydroksyestru **174** w znaną pochodną alkoholową **210**, zawierającą pojedyncze centrum stereogeniczne na atomie węgla C3 cząsteczki, przypisała konfigurację odpowiednio (2*R*,3*S*)-**174** dla *anti* izomeru, natomiast (2*S*,3*S*)-**174** dla *syn* izomeru.

W drugiej części pracy mgr Węglarz przeprowadziła badania dotyczące *syn*-reduktywnej reakcji aldolowej. Poszukując nowych chiralnych katalizatorów cynkowych, zapewniających wysoką enancjoselektywność modelowej reakcji acetofenonu z akrylanem metylu wykazała, że zaledwie 5 mol% kompleksu $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ na bazie ligandu (4*R*)-bis(serynamidowego) gwarantuje wysoką wydajność *syn*-selektywnego przebiegu procesu w obecności $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako czynnika redukującego. Mimo że uzyskane pochodne alkoholi trzeciorzędowych charakteryzowały się tylko umiarkowaną czystością optyczną (do 74% ee), to opisana metoda stanowi pierwszy przykład ich otrzymywania z pełną kontrolą

stereochemiczną przy użyciu taniego oraz przyjaznego dla środowiska katalizatora cynkowego.

Kolejna część badań przeprowadzonych przez Doktorantkę dotyczyła katalizowanej kompleksami cynku asymetrycznej reakcji hydrosililowania prochiralnych cyklicznych imin, prowadzącej do niezwykle cennej grupy związków aminowych w optycznie czystej postaci. Próby zastosowania układu katalitycznego opartego o kompleks $Zn(OAc)_2$ -diamina, użytego z powodzeniem w *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej, nie dały jednak oczekiwanych rezultatów. Kolejne etapy procesu optymalizacji wykazały, że zastosowanie chiralnego kompleksu cynku bazującego na połączeniu z komercyjnie dostępnym ligandem (*S,S*)-Profenolowym **226** prowadzi do 5-członowych cyklicznych imin arylowych, heteroaromatycznych oraz układów bicyklicznych z wysoką kontrolą stereochemiczną (do 99% ee) przy użyciu $(EtO)_2MeSiH$ jako źródła wodoru.

W ostatnim etapie badań Autorka potwierdziła praktyczne zastosowania opracowanej metodologii otrzymywania chiralnych 2-arylopodstawionych piroolidyn w syntezie wybranych prekursorów leków lub potencjalnych kandydatów na leki – larotrektylibu oraz atikaprantu.

W podsumowaniu tej części pracy należy podkreślić, że opracowana metodologia stanowi uniwersalne narzędzie syntezy enancjomerycznie wzbogaconych β -hydroksyestrów oraz cyklicznych amin w obecności chiralnych kompleksów cynku i może także stanowić użyteczną drogę syntezy biologicznie aktywnych związków.

Następny rozdział „Dane eksperymentalne” zajmujący strony od 114 do 138 dokładnie dokumentuje przeprowadzone badania. Wszystkie eksperymenty zostały należycie opisane, a budowę wszystkich otrzymanych związków Autorka potwierdziła metodami spektroskopowymi; dla wszystkich nowych pochodnych zamieszczając także wyniki analizy HRMS. Analizy struktury otrzymanych związków nie budzą moich wątpliwości.

Moja wysoka ocena recenzowanej pracy upoważnia mnie do zwrócenia uwagi na kilka drobnych błędów (lub moich subiektywnych propozycji bądź spostrzeżeń), zgłoszonych właściwie dla potwierdzenia dokładnego przeczytania tekstu:

1. Wykaz skrótów, str. 14 - Tol, to raczej grupa toliłowa (4-metylofenyłowa) niż *p*-toluilołowa;
2. Schemat 13, str. 35 - w produkcie reduktywnej reakcji aldolowej ketonu katalizowanej kompleksem miedzi(I) (związek **51**) brakuje jednego atomu węgla;
3. Schemat 39, str. 56, Schemat 40, str. 57 oraz Schemat 44, str. 60 – błędne struktury ligandów **123** i **124** (brakuje atomu fosforu);

4. str. 101, schemat reakcji (Tabela 10) oraz str. 102, schemat reakcji (Tabela 11) – błędna stereochemia produktu reakcji (związek **100**); powinna być (*R*)-2-fenylopirolidyna, a jest (*S*)-enancjomer.

Przedstawione uwagi nie wpływają na końcową ocenę rozprawy. Cel pracy – opracowanie wysoce aktywnych układów katalitycznych opartych na soli cynku, które mogą promować dwa typy reakcji z udziałem silanów: reduktywną reakcję aldolową ketonów oraz redukcję prochiralnych cyklicznych imin został zrealizowany pomyślnie. Autorka wykazała się niewątpliwie dobrym przygotowaniem merytorycznym, dużą starannością w planowaniu i przeprowadzeniu eksperymentów.

Podsumowując moją ocenę rozprawy doktorskiej mgr Izabeli Węglarz podkreślić muszę wysoką chemiczną jakość i dobrze dobraną formę planowania i przedstawienia problemów oraz ich precyzyjne rozwiązanie. Należy podkreślić szeroki zakres wykonanych prac badawczych, które Doktorantka zaplanowała i w pełni zrealizowała jak również biegłość w analizowaniu wyników oraz wyciąganiu wniosków.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). Stanowi ona oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki, a także umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie o przyjęcie rozprawy doktorskiej mgr Izabeli Węglarz i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

