



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

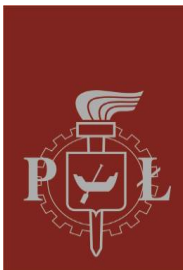
Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Izabeli Węglarz p.t.
„Enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia wiązań węgiel–węgiel
katalizowane kompleksami cynku”
przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
w Warszawie w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Rozwój nowych metod tworzenia wiązania węgiel–węgiel oraz sposobów transformacji grup funkcyjnych stanowi wciąż jedno z kluczowych zagadnień współczesnej syntezy organicznej. W ostatnich latach ten cel badawczy jest nierozdzielnie związany z identyfikacją nowych katalitycznych metodologii syntetycznych realizowanych w sposób stereoselektywny pod kontrolą katalizatorów wyposażonych w nośniki chiralności. Rozprawa doktorska Pani mgr Izabeli Węglarz, wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, doskonale wpisuje się w ten dynamicznie rozwijający się obszar badawczy. Jej zasadniczym celem było opracowanie nowych katalitycznych metod stereokontrolowanej syntezy organicznej służących pozyskaniu enancjomerycznie wzbogaconych cząsteczek zawierających ważne syntetycznie lub biologicznie elementy strukturalne. Do realizacji tego celu postanowiła wykorzystać chiralne kompleksy cynku, co doskonale wpisuje się w reguły „zielonej chemii” i niesie ze sobą istotne walory ekonomiczne. Podjęcie przez Doktorantkę badań dotyczących tej tematyki uważam za bardzo cenne z punktu widzenia poznawczego i w pełni uzasadnione naukowo. Biorąc pod uwagę tematykę recenzowanej dysertacji osoba Promotora pracy nie jest zaskoczeniem. Pan prof. dr hab. Jacek Młynarski jest bowiem uznanym autorytetem w obszarze stereokontrolowanej syntezy organicznej, którego osiągnięcia wniosły trwały wkład w rozwój tej tematyki.

Praca doktorska Pani mgr Izabeli Węglarz ma układ typowy dla dysertacji z zakresu chemii organicznej. Praca liczy 148 ponumerowanych stron i składa się z trzech zasadniczych części zatytułowanych: 1) wstęp literaturowy (48 stron), 2) badania własne (44 strony) oraz 3) dane eksperymentalne (35 stron). Całość uzupełnia rozdział poświęcony omówieniu celu pracy oraz fragment podsumowujący dorobek naukowy Doktorantki. Składają się na niego trzy publikacje naukowe ogłoszone drukiem w *Advanced Synthesis & Catalysis*, bardzo dobrym czasopiśmie z listy JCR, które jest dedykowane szeroko rozumianej katalizie i nowoczesnej syntezie organicznej. W dwóch z tych prac Doktorantka jest pierwszą autorką i to właśnie one stanowią podstawę recenzowanej dysertacji. Fakt ten pokazuje wiodący wkład Pani mgr Węglarz w ich powstanie. Wartość





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

naukowa tych publikacji została doceniona przez Edytora czasopisma zaproszeniem do przygotowania ilustracji na okładkę, co zaowocowało powstaniem dwóch interesujących grafik przedstawiających zrealizowane badania. Dorobek naukowy Doktorantki uzupełnia prezentacja posterowa na konferencji 5th Symposium on Asymmetric Synthesis, która miała miejsce w 2019 roku w Warszawie. Warto również zauważyć, że przedstawione w dysertacji badania zostały sfinansowane w ramach projektu Opus Narodowego Centrum Nauki zatytułowanego „Cynk zamiast metali szlachetnych: enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia wiązań węgiel–węgiel z zastosowaniem kompleksów cynku”.

Wstęp literaturowy rozprawy to starannie przygotowane opracowanie poświęcone dwóm kluczowym z punktu widzenia zrealizowanych badań procesom asymetrycznym: 1) reduktywnej reakcji aldolowej ketonów (metoda syntezy trzeciorzędowych alkoholi) oraz 2) redukcji cyklicznych imin (metoda syntezy drugorzędowych amin). Omawiany w obu fragmentach materiał literaturowy sklasyfikowany został pod kątem wykorzystywanych czynników redukujących. W każdym przypadku kluczowe rozważania dotyczące metodologii syntetycznych zostały poprzedzone omówieniem aktywności biologicznej związków zawierających motywy strukturalne alkoholi trzeciorzędowych lub drugorzędowych amin. Sposób przygotowania tej części rozprawy nie budzi zastrzeżeń ponieważ jasno pokazuje rozległą wiedzę Doktorantki na temat metod syntezy asymetrycznej. Dobór materiału dobrze wprowadza Czytelnika w tematykę rozprawy wyposażając go jednocześnie w informacje przydatne w lekturze pozostałych części dysertacji.

Badania własne podzielone zostały na dwa zasadnicze fragmenty poświęcone głównym wątkom badawczym stanowiącym podstawę dysertacji. Pierwszym zadaniem z którym zmierzyła się Doktorantka było opracowanie katalizowanej kompleksami cynku asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej z udziałem ketonów jako odczynników elektrofilowych. Co ważne Doktorantka podjęła próbę opracowania strategii, którą można byłoby określić mianem diastereodywergentnej pozwalającej na niezależną syntezę obu diastereoizomerów docelowych β -hydroksyaldehydów. Czołowe i pracochłonne badania optymalizacyjne doprowadziły do zidentyfikowania kluczowych parametrów reakcyjnych oraz strukturalnych chiralnych ligandów wpływających zarówno na diastereo- jak i enancjoselektywność procesu. Temat okazał się bardzo wymagający, a końcowe produkty uzyskano z dobrymi bądź umiarkowanymi stereoselektywnościami. Należy jednak docenić duży wysiłek badawczy podjęty przez Doktorantkę oraz Jej kreatywność w poszukiwaniu ostatecznego rozwiązania. Odnosząc się do opisanego w pierwszym fragmencie pracy metodologii chciałbym zauważyć, że określenie jej mianem „*anti*-selektywnej” jest nieco mylące ponieważ produktem tworzącym się w przewadze w zdecydowanej większości





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

przypadków jest jednak diastereoizomer *syn*. W kontekście zrealizowanych w tej części pracy badań zastanawia mnie możliwość wykorzystania estrów *tert*-butylowych w opracowanej reduktywnej reakcji aldolowej. Użycie bardziej wymagającego przestrzennie odczynnika mogłoby bowiem przekładać się na wynik stereochemiczny badanego procesu. Czy taka możliwość była przez Doktorantkę rozważana?

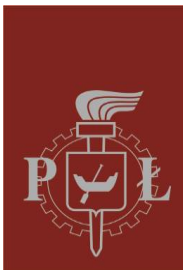
Drugi zasadniczy fragment badań Pani mgr Węgłarz dotyczył asymetrycznej syntezy 2-arylopirolidyn na drodze katalizowanej kompleksami cynku redukcji cyklicznych imin. Doktorantka przeprowadziła badania optymalizacyjne reakcji modelowej oraz określiła zakres stosowalności opracowanej metodologii. Prace zaowocowały wypracowaniem eleganckiej procedury syntetycznej wykorzystującej trietoksysilan jako źródło wodoru. Wysoką enancjoselektywność procesu zapewniło użycie dimerycznej pochodnej difenyloprolinolu jako chiralnego ligandu. Warto podkreślić, że potencjał opracowanej metody syntezy chiralnych 2-arylopirolidyn został w pełni wykorzystany w celu przygotowania wybranych związków pośrednich w syntezie dwóch cząsteczek biologicznie aktywnych: atikaprantu oraz larotrektylibu.

Część eksperymentalna stanowi ostatni obszerny fragment dysertacji. Jest ona rozbudowana pod względem zawartych w niej informacji. Opisy opracowanych procedur syntetycznych oraz wykorzystywanych technik badawczych zostały przygotowane w sposób zgodny ze standardami współczesnej chemii organicznej i nie budzą zastrzeżeń co do możliwości ich odtworzenia. Produkty docelowe zostały precyzyjnie scharakteryzowane wykorzystując właściwe techniki analityczne. Ważnym fragmentem tej części pracy jest licząca osiem stron bibliografia. Zawiera ona aż 215 odwołań do bieżącej literatury chemicznej, z których duża część powołuje się na więcej niż jedną publikację naukową. To pokazuje, że badania opisane w pracy podejmują aktualną i intensywnie rozwijaną tematykę. Ten fragment rozprawy został przygotowany bardzo starannie i praktycznie nie zawiera błędów edytorskich.

Recenzowana dysertacja została napisana poprawnym językiem, a omawiane zagadnienia zostały precyzyjnie zilustrowane za pomocą odpowiednich schematów. Podczas opracowywania tak wymagającego tekstu jakim jest rozprawa doktorska w jej klasycznym wydaniu trudno jest ustrzec się sformułowań, które są niepoprawne lub zredagowane w sposób za mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam te najważniejsze:

- Autorka w kilku miejscach używa określenia „analogi trzeciorzędowych alkoholi” opisując związki, które z punktu widzenia chemicznego są zwyczajnie alkoholami trzeciorzędowymi posiadającymi w swojej strukturze inne grupy funkcyjne, a nie ich analogami.





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

- W pracy pojawia się nieprawidłowe określenie „związek przejściowy” (strona 48). W polskiej terminologii chemicznej istnieje wyraźne rozgraniczenie pomiędzy pojęciem „stanu przejściowego”, a terminem „związek pośredni”.
- Nie jestem zwolennikiem stwierdzenia „układ katalityczny cechuje niska chemoselektywność” (pojawiającego się chociażby na stronie 105). Selektwność jest w mojej ocenie cechą określonego procesu i dlatego termin ten nie powinien być stosowany w odniesieniu do jego katalizatora.
- W opisie widma ^{13}C NMR związku **191** (strona 118) nie zostały wskazane kwartety powodowane obecnością grupy trifluorometylowej w cząsteczce i brakuje informacji na temat wartości stałych sprężenia węgiel-fluor.

Podsumowując stwierdzam, że realizacja badań opisanych w przedstawionej mi do oceny rozprawie doktorskiej doprowadziła do powstania wartościowych rezultatów. Opracowane metodologie syntetyczne posiadają istotne walory nowości naukowej i poszerzają arsenał metod stereokontrolowanej syntezy organicznej. Zrealizowane badania są na wysokim, światowym poziomie i w pełnym zakresie spełniają warunek oryginalności. Drobne błędy gramatyczne i edytorskie pojawiające się w tekście nie wpływają na moją wysoką ocenę rozprawy, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny.

W mojej opinii rozprawa doktorska Pani mgr Izabeli Węglarz spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez właściwą ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym. Dlatego też wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto biorąc pod uwagę dużą wartość naukową zrealizowanych badań, interesujące rozwiązania metodologiczne wnoszące trwały wkład w rozwój syntezy asymetrycznej, staranną i rzetelną realizację badań oraz wysoką jakość czasopisma, w którym ukazały się wyróżnione ilustracją na okładce prace, będące podstawą ocenianej dysertacji zgłaszam wnioszek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Izabeli Węglarz przez Radę Naukową Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

