



Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska
Wydział Chemiczny
Politechniki Wroclawskiej
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50 370 Wrocław
tel. 71 320 2410
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl

Wrocław, 19 kwietnia 2017 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Kalitki

**zatytułowanej „Badanie enancjoselektywności reakcji addycji związków metaloorganicznych do imin cyklicznych z wykorzystaniem chiralnych ligandów azotowych”,
wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu**

Współcześnie, gdy coraz więcej otrzymywanych w laboratoriach związków wykazujących aktywność biologiczną, na przykład farmaceutyków czy środków ochrony roślin to nieracemiczne połączenia chiralne, powszechna staje się świadomość konieczności opracowywania nowych metod syntezy stereoselektywnej lub udoskonalania dróg istniejących, poprzez wprowadzanie skuteczniejszych induktorów – chiralnych pomocników, ligandów lub katalizatorów. Przedstawiona do recenzji praca doktorska powstała w Pracowni Spektrochemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem dr hab. Marii Chrzanowskiej, prof. UAM, i wpisuje się w nurt badań prowadzonych od wielu lat w tym zespole, a więc prac nad opracowaniem nowych dróg syntezy chiralnych alkaloidów izochinolowych i indolowych czy otrzymywania nieracemicznych 4,5-dipodstawionych pochodnych oksazolidynonu.

Doktorat liczy 222 strony, a Autorka dołączyła do niego laminowaną wkładkę, na których zebrała najistotniejsze struktury opisanych w pracy związków (szkoda, że nie wyróżniła w czytelny sposób tych, które otrzymała jako pierwsza). Część wyników dotyczących syntezy oksazolidynonów stanowiła przedmiot publikacji w czasopiśmie *Tetrahedron: Asymmetry* z 2009 roku, która również została załączona do tekstu. Układ pracy jest zasadniczo tradycyjny – z pewnym zastrzeżeniem, o którym szerzej będzie mowa w dalszej części recenzji.

Praca doktorska obejmuje dwa, do pewnego stopnia odrębne, zagadnienia. Obok zasadniczego celu rozprawy, którym jest określenie wpływu chiralnych ligandów azotowych na

stereoselektywność reakcji addycji związków metaloorganicznych do cyklicznych imin, istotną kwestią było - nie znajdujące odzwierciedlenia w tytule rozprawy - opracowanie kilkuetapowych metod syntezy chiralnych oksazolidynonów **28** i **35**. Naturalnym połączeniem byłoby wykorzystanie otrzymanych pochodnych w charakterze induktorów chiralności w reakcji addycji do imin, na co być może zabrakło czasu. Warto jednak zauważyć, że Doktorantka użyła w tym celu aminodioli **21-23**, **29-31** oraz **33**, które stanowiły związki pośrednie w syntezach związków **28** i **35**.

Po zarysowaniu celu rozprawy Autorka przedstawia wstęp literaturowy, którego główna część poświęcona jest stereoselektywnym reakcjom imin ze związkami metaloorganicznymi. Mgr Anna Kalitka w sposób systematyczny przedstawia kolejne przykłady, zwracając uwagę na warunki prowadzenia reakcji oraz ich efekt stereochemiczny i wydajność. Brak w tej części zestawień i wniosków z nich wypływających, istotnych zwłaszcza z punktu widzenia celu pracy. Warto byłoby pokusić się o takie porównanie i odpowiedź na pytania: Jakie ligandy okazały największą skuteczność w omawianych reakcjach? Jaki jest mechanizm ich działania? Jak (i czy w ogóle) skorelowane są konfiguracje powstającego produktu i użytego liganda? Rozważania takie na pewno musiały być prowadzone, bo przecież wybór ligandów używanych w pracach eksperymentalnych przez Doktorantkę nie był przypadkowy.

Mimo tych zastrzeżeń należy uznać, że przedstawiony przegląd literatury pokazuje orientację mgr Anny Kalitki w poruszanej tematyce i stanowi odpowiednie wprowadzenie do dalszej części rozprawy.

Zasadniczą część rozprawy stanowi opis badań własnych Doktorantki. Ku mojemu zaskoczeniu, rozdział „Dyskusja wyników” otwiera jednak przegląd literaturowych metod syntezy alkaloidów stanowiących cel syntetyczny Autorki. Moim zdaniem tekst ten powinien stanowić raczej fragment części literaturowej. Pewne wątpliwości może budzić też sposób prezentacji prac, dość często metody otrzymywania związków **4** i **5** są bardzo podobne (i opisane w jednej publikacji), co pozwoliłoby znacznie skrócić opis.

Opis badań wykonanych w ramach pracy doktorskiej rozpoczyna się *de facto* od rozdziału 4.2. Założona procedura wymagała od Autorki otrzymania (w jednym lub 2 etapach) substratów oraz części chiralnych ligandów. Istotne miejsce zajmuje opis kilkuetapowych syntez czystych enancjomerycznie 4,5-podstawionych oksazolidynonów (warto byłoby skomentować choć krótko stereochemię procesu cyklizacji). Najwięcej uwagi poświęciła jednak Doktorantka, zgodnie z tematem pracy, addycji związków metaloorganicznych (metylolit, dietylocynk) do prochiralnych cyklicznych imin w obecności zewnętrznych induktorów chiralności o zróżnicowanej budowie, określając wpływ struktury liganda i warunków reakcji na wydajność i enancjoselektywność procesu. Opisane w pracy badania wskazały na nieefektywność proponowanych dróg syntezy alkaloidów **4** i **5**, mimo zastosowania serii związków wykazujących skuteczność w innych

reakcjach imin ze związkami metaloorganicznymi. Trudno o to winić Autorkę, gdyż w syntezie asymetrycznej nawet przewidywania oparte na dogłębnej analizie tego, jaka struktura induktora powinna sprzyjać lepszej stereokontroli, nierzadko nie sprawdzają się w praktyce. W efekcie udało się uzyskać jedynie nieznaczną poprawę stereoselektywności w porównaniu z opisaną w pracy 20 syntezą prowadzoną na tej samej drodze. Przydałoby się w tej części szersze odniesienie do literatury, przede wszystkim do prac opisanych we wstępie rozprawy – np. addycja dietylocynku do nitronu **3** była wcześniej badana (str. 42). Opis procedur przedstawiony w części dotyczącej badań własnych wydaje się miejscami zbyt szczegółowy, typowy raczej dla części eksperymentalnej (w której jest zresztą w znacznym stopniu powtórzony).

Rozprawę kończy podsumowanie oraz część eksperymentalna, w której zawarte są m.in. opisy przeprowadzonych syntez i charakterystyka otrzymanych związków. Nie było konieczne, moim zdaniem, powtarzanie tabel 15-22, wystarczyłoby odesłać czytelnika do konkretnych stron.

Mgr Anna Kalitka otrzymała i scharakteryzowała szereg nieracemicznych połączeń heteroorganicznych, z czego kilkanaście (aminodiole **20-23**, **25**, **26**, **31-33**, oksazolidynony **27**, **28**, **34**, **35**, tricykliczne aminy **342**, **349**) nie było dotychczas opisanych w literaturze. Przeprowadzone syntezы wskazują na dobre opanowanie procedur eksperymentalnych stosowanych w chemii organicznej, w tym użycia grup ochronnych czy metod zielonej chemii (synteza w mózdzierzu), a także technik analitycznych używanych do charakterystyki wyodrębnionych, w znacznej części chiralnych, produktów (w szczególności spektroskopii NMR oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej z użyciem kolumny z chiralnym wypełnieniem).

Korzystne wrażenie pozostawia na czytelniku sposób prezentacji wyników. Schematy i rysunki są czytelne; co prawda Autorka nie opatrzyła ich podpisami, jednak odniesienia do nich w tekście są wyraźne. Zwraca uwagę duża dbałość o poprawność języka rozprawy, wolnego od slangu czy wyrażen nienaukowych. Może tylko w ramach troski o polski język naukowy ekwiwalent (i skrót equiv.) można by zastąpić równoważnikiem (równ.), a angielskie Y na oznaczenie wydajności – skrótem W. Ponadto często używane jest w tekście nieprecyzyjne pojęcie „ilości katalityczne” – trudno określić, zwłaszcza w organokatalizie, granicę między „stechiometryczną” a „katalityczną” ilością induktora. Niezręczne sformułowania są rzadkie; przykłady przytaczam, wypełniając swą recenzencką powinność:

Str. 47 „Reakcje prowadzono w toluenie, temperaturze 0°C, w obecności liganda katalizowanego solami miedzi (I) i przy użyciu 2 ekwiwalentów Et₂Zn.” Nawiasem mówiąc, stopnie utlenienia należy umieszczać w nawiasie bezpośrednio po nazwie pierwiastka (bez spacji).

Str. 97: „(...) zabezpieczony proton w pozycji N9 (...)”

Str. 114: „(...) pozwoliłam temperaturze układu podnieść się do temperatury pokojowej.”

Str. 136: „Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymywałam w granicach -50°C (...)”

Warta podkreślenia jest także staranność edytorska – stosunkowo nieliczne, jak na tekst liczący ponad 200 stron, są uchybienia interpunkcyjne czy ortograficzne. Pojawiły się – być może jedynie w moim egzemplarzu – przesunięcia tekstu (powtórzenie/brak fragmentu zdania) na granicy stron od 79 do 82. Zniknął też tytuł podrozdziału 6.4 (str. 166) i fragment opisu eksperymentu na stronie 129.

Lektura pracy zrodziła pytania i wątpliwości, z których najistotniejsze wymieniam poniżej:

1. Niejasne jest, dlaczego część prób addycji metylolitu do 3,4-dihydro- β -karboliny **1** prowadzona była z następczym przeprowadzeniem produktu w postać karbaminianu, a część – nie (str. 128 i następne).
2. Jak można wyjaśnić fakt, że użycie w tej samej reakcji bisoksazolin **8** i **10** o przeciwnej konfiguracji centrów stereogenicznych prowadzi głównie do tego samego enancjomeru produktu **4** (str. 134-135)?
3. Nie we wszystkich reakcjach addycji została określona konfiguracja głównego produktu (np. str. 130, 138) - wystarczyłoby określenie znaku skręcalności wyizolowanego związku.
4. Czy rzeczywiście obniżenie temperatury o 2 stopnie może aż tak znacząco poprawić wydajność metylowania związku **2** (Tabela 17, pozycje 4 i 5, str. 140).
5. Identyfikacja związków jedynie w oparciu o porównanie zachowania w chromatografii cienkwarstwowej ze związkiem wzorcowym wydaje się dość ryzykowna.
6. Jaka jest konfiguracja centrum stereogenicznego, do którego przyłączona jest grupa R w związkach **7b** i **7c**? Poprawy wymagałyby także sposób przedstawienia stereochemii alkaloidów kory chinowca na rysunku 17.
7. Jak można wyjaśnić dużą rozbieżność wartości zmierzonej (188-190 °C) i literaturowej (103-104 °C) temperatury topnienia związku **24** (str. 106)?
8. W jaki sposób przypisywane były sygnały w widmach ^1H NMR – czy używane były techniki dwuwymiarowe?
9. Czy rysunki 38 (str. 129) i 58 (str. 153) to propozycja własna Autorki? Jeśli nie, należałoby podać źródło, skąd zostały zaczerpnięte przedstawione struktury.
10. Podpisy tabel z reguły umieszcza się nad nimi. W części literaturowej warto je zaopatrzyć w odnośniki.
11. Na stronie 48 pochodne **165** zostały określone mianem „ligandów [2,2]-paracyklofosfanowych” (są to [2,2]paracyklofony).

Wymienione wątpliwości i dostrzeżone uchybienia nie wpływają na ogólną pozytywną ocenę rozprawy. Jej Autorka uzyskała szereg wartościowych wyników, z których za najistotniejsze należy uznać skuteczne syntezy czystych enancjomerycznie, nieopisanych wcześniej oksazolidynonów oraz otrzymanie (*S*)-salsolidyny na drodze wzbogacenia przez krystalizację.

Rozprawa spełnia wymagania stawiane tego typu opracowaniom określone w artykule 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zm. w Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365 oraz w Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455). Wniosuję o dopuszczenie mgr Anny Kalitki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

E. Wojcziński