



Dr hab. Beata Jasiewicz, prof. UAM  
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza  
Wydział Chemii  
Ul. Umultowska 89b  
61-614 Poznań  
beatakoz@amu.edu.pl

Poznań, dnia 8 maja 2017 r.

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Anny Kalitki

**“Badanie enancjoselektywności reakcji addycji związków metaloorganicznych do imin  
cyklicznych z wykorzystaniem chiralnych ligandów azotowych”**

wykonanej w Pracowni Spektrometrii Organicznej Wydziału Chemii

Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

pod kierunkiem prof. UAM dr hab. Marii Chrzanowskiej

Jednym z ważniejszych zadań współczesnej chemii organicznej jest synteza związków optycznie czynnych. Dotyczy to między innymi syntezy substancji wchodzących w skład leków. Istnieje silna zależność pomiędzy ich budową przestrzenną, a wykazywaną przez nie aktywnością biologiczną. Bardzo często jeden z enancjomerów nie wykazuje aktywności biologicznej lub wręcz powoduje działania niepożądane. Klasycznym przykładem takiego związku jest talidomid, lek stosowany w latach 50tych XX wieku.

Jedną z metod pozwalającą otrzymać czysty optycznie związek jest użycie w reakcjach enancjoselektywnych chiralnych ligandów.





Głównym celem badawczym przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej było sprawdzenie wpływu chiralnych ligandów azotowych na enancjoselektywność reakcji addycji związków metaloorganicznych do imin cyklicznych.

Przedstawiona do recenzji praca ma klasyczny układ i liczy 221 stron, podzielonych na 7 rozdziałów (wliczając w to Wstęp i Podsumowanie). Spis literatury liczy 290 pozycji. Na początku pracy znajduje się wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenie pracy zarówno w języku polskim jak i angielskim. Dodatkowo do pracy dołączono tablicę z ważniejszymi wzorami opisywanych związków co ułatwia czytanie pracy.

Część literaturowa liczy 52 strony i składa się z kilku podrozdziałów. Dwa z nich zawierają informację na temat alkaloidów i oksazolidynonów. Najobszerniejszy jest podrozdział w którym Doktorantka w sposób wyczerpujący przedstawia stan wiedzy dotyczący enancjoselektywnej addycji związków metaloorganicznych do imin. Rozdział ten stanowi doskonały materiał do pracy przeglądowej. Cała część literaturowa wzbogacona jest o liczne schematy i rysunki oraz kilka tabel. Dyskutowane w tej części pracy zagadnienia nawiązują do przeprowadzonych przez Autorkę badań i świadczą o jej dobrym przygotowaniu teoretycznym dotyczącym podjętej tematyki badawczej.

Rozdział 4 należy uznać za najważniejszą część rozprawy, gdyż zawiera dyskusję wyników. W pierwszym podrozdziale Autorka przedstawia informacje literaturowe na temat syntezy elaeagniny i salsolidyny, związków wykorzystywanych przez Doktorantkę jako związki modelowe. W mojej opinii podrozdział ten mógłby z powodzeniem być zamieszczony w części literaturowej pracy.

W kolejnym podrozdziale Doktorantka opisuje syntezę stosowanych przez nią substratów, zarówno imin jak i chiralnych ligandów. Na uwagę zasługuje fakt, że dwa z kilkunastu wykorzystanych ligandów to związki nowe o dużym potencjale wykorzystania w syntezie asymetrycznej. Są nimi oksazolidynony otrzymane z aminopropanodiolu będącego



produktem ubocznym w syntezie leków z grupy chloramfenikolu. Synteza każdego z nowo otrzymanych ligandów przebiegała wieloetapowo z zastosowaniem dwóch metod syntezy. Każdy z etapów opisany jest bardzo dokładnie, może zbyt dokładnie. Pewne informacje dotyczące metodyki pracy mogłyby być zamieszczone w części eksperymentalnej.

W dalszej części dyskusji wyników Autorka opisuje badanie efektywności stosowanych przez Nią chiralnych ligandów w enancjoselektywnej addycji związków metaloorganicznych do czterech imin cyklicznych, którymi są: 3,4-dihydro- $\beta$ -karbolina, 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinolina, *N*-tlenek 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny oraz nowy związek 9-*t*-butoksykarbonylo-3,4-dihydro- $\beta$ -karbolina, któremu na stronie 96 pracy błędnie przypisano numer **341** (powinien być **342**). Za niezbyt fortunne uważam też sformułowanie „zabezpieczony proton” (str 97). Grupę tosyłową wprowadza się raczej po to aby zablokować pozycje o czym Autorka pisze w dalszej części pracy.

Doktorantka wykonała szereg eksperymentów mających na celu zoptymalizowanie warunków reakcji poprzez dobór odpowiedniego rozpuszczalnika, temperatury czy też czasu reakcji.

Reakcje addycji prowadzone w obecności zewnętrznych induktorów chiralności skutkowały utworzeniem centrum stereogenicznego amin: elaeagniny, salsolidyny i *N*-hydroksy-6,7-dimetoksy-1-etylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Przeprowadzono syntezę racemiczną powyższych związków jako wzorców do opracowania metody określania nadmiaru enancjomerycznego. Nadmiar enancjomeryczny powstałych produktów określono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z zastosowaniem chiralnej kolumny.

Zidentyfikowano najlepsze ligandy chiralne należące do różnych klas związków organicznych. Najlepszymi induktorami chiralności w przeprowadzonych reakcjach okazały się być:

- (-)-sparteina (**7a**),
- bisoksazolina (**8**) 2,2'-izopropylidenobis[(4*S*)-4-*t*-butylo-2-oksazolina] – związek posiadający podstawniki *t*-butoksyłowe w pierścieniu oksazolinowym oraz grupy metylowe na mostkowym atomie węgla,



- pochodna salenowa *ent-14*, (*R,R*)-*N,N'*-bis(2-hydroksy-3,5-di-*t*-butylobenzylo)-1,2-dimetylodiaminocykloheksan,
- oksazolidynon (*4S,5S*)-**16**,
- (*1S,2S*)-2-dibenzyloamino-1-(4-nitrofenylo)-1,3-propanodiol (**21**).

Dyskusja wyników jest rzetelnym i precyzyjnym opisem wykonanych badań. Należy docenić wysiłek i umiejętności warsztatowe Doktorantki. Synteza kilkunastu ligandów i kilku imin, a następnie ich wykorzystanie w reakcjach addycji daje wyobrażenie o ogromnym nakładzie pracy eksperymentalnej Pani mgr Anny Kalitki. Strukturę otrzymanych związków Doktorantka potwierdziła metodami spektroskopowymi i spektrometrycznymi, ich czystość za pomocą analizy elementarnej. Dokładnie opisana jest analiza i interpretacja widm NMR – szkoda, że w pracy nie zamieszczono przykładowego widma.

W części eksperymentalnej Autorka szczegółowo opisuje wszystkie przeprowadzone eksperymenty podając dokładne procedury otrzymywania poszczególnych związków oraz ich charakterystykę, wydajność reakcji, temperaturę topnienia oraz dane spektralne.

W Podsumowaniu, na kilku stronach, Doktorantka podkreśla najistotniejsze osiągnięcia swojej pracy.

Cała praca jest zredagowana z dużą starannością i dokładnością. Liczba błędów edytorskich lub zwykłych pomyłek jest minimalna co dowodzi starannej korekty. Jedyna drobna usterka edytorska, na którą natrafiłam podczas lektury dysertacji dotyczy zapisu: „*m/z*” podobnie jak „*d*” w DMSO-*d*<sub>6</sub> powinno się pisać kursywą.

Bogaty materiał, uzyskany podczas realizacji pracy jest cenny z punktu widzenia syntezy organicznej. Doktorantka jest współautorką jednej pracy opublikowanej w *Tetrahedron: Asymmetry*, 20 (2009) 2048-1051 oraz 3 komunikatów zjazdowych.





W moim przekonaniu przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymogi określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami). Na tej podstawie wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr Anny Kalitki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza o wyróżnienie pracy.

*Beata Mojsiewicz*