



Warszawa, 7 września 2021 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk zatytułowanej
„Synteza i transformacje chiralnych β -aminoalkoholi zawierających fragmenty pirydyny oraz 1-
fenyloetyloaminy”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk została wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Jacka Skarżewskiego. Badania eksperymentalne przeprowadzone przez Doktorantkę są częścią wieloletnich prac prowadzonych w zespole Promotora, a dotyczących syntezy i wykorzystania chiralnych β -aminoalkoholi i ich pochodnych w syntezie chiralnych ligandów o potencjalnym znaczeniu dla syntezy asymetrycznej.

Synteza substancji optycznie czynnych na drodze enancjoselektywnych transformacji z wykorzystaniem chiralnych kompleksów metali stanowi, obok organokatalizy i biokatalizy, fundament współczesnej syntezy asymetrycznej. Powszechnie stosowane jako ligandy są C2- lub C3-symetryczne związki di- i trifunkcyjne zdolne do chelatowania jonów metalu, na przykład cynku. Mimo że układy te posiadają ugruntowaną pozycję jako chiralne ligandy, nadal prowadzone są prace w poszukiwaniu nowych struktur, w szczególności o symetrii C1, zdolnych (po zkompleksowaniu z metalem) do indukowania asymetrii w reakcjach chemicznych. Podjęte przez Doktorantkę prace bardzo dobrze wpisują się w ten trend.

Przedłożona do oceny rozprawa, licząca ok. 170 stron, ma układ klasyczny obejmujący informacje o celu badań, część literaturową dotyczącą syntezy i wykorzystania ligandów na bazie α -fenyloetyloaminy w stereokontrolowanej syntezie, opis badań własnych oraz część eksperymentalną.

W moim odczuciu, praca została zredagowana z niewystarczającą starannością, czego dowodem są liczne literówki, błędy gramatyczne, stylistyczne oraz logiczne, co istotnie utrudnia czytanie i śledzenie myśli Autorki. Do tego dochodzą nie przetłumaczone z języka angielskiego słowa i wyrażenia. Z obowiązku Recenzenta przytoczę tylko kilka. Na przykład wykaz skrótów zawiera angielskie nazwy dla KHMDS, LiHMDS, eq., BSA, rt, SDE. Prawidłowym skrótem dla *i*-Pr₂NEt jest DIPEA.

Pewną moją wątpliwość budzi zawarte w rozdziale „Cel badań” stwierdzenie: „...celem moich badań było otrzymanie nowych chiralnych modularnych katalizatorów...” Mając na uwadze dane zawarte w części badań własnych, należałoby raczej stwierdzić, że celem była synteza chiralnych modularnych ligandów, a następnie ich wykorzystanie do tworzenia chiralnych kompleksów metali lub organokatalizatorów o potencjalnej aktywności katalitycznej. W rozdziale tym zabrakło mi też szerszej dyskusji nad przyczynami wyboru fragmentu pirydynowego i α -fenyloetyloaminy jako elementów strukturalnych projektowanych ligandów.

Następująca po wprowadzeniu, część literaturowa przybliżyła stan wiedzy odnośnie wykorzystania „chiralnych” ligandów pirydynowych i nieracemicznej 1-fenyloetyloaminy. W przypadku tej ostatniej Doktorantka przedstawiła przykłady jej wykorzystania jako chiralny reagent i pomocnik chiralny a także element strukturalny ligandów. Uwagę przykuwa ogromna dysproporcja pomiędzy częścią poświęconą ligandom pirydynowym (1/2 strony) a rozdziałem 2.1, poświęconym 1-fenyloetyloaminie (24 strony). Chemia tych pierwszych jest niezwykle bogata i wiele z nich, jak na przykład ligandy typu Pyox, jest powszechnie wykorzystywanych w enancjoselektywnych transformacjach z udziałem chiralnych kompleksów metali (artykuł przeglądowy *Coordinat. Chem. Rev.* 2007, 251, 2188).

Doktorantka przytoczyła szereg przykładów transformacji katalizowanych chiralnymi kompleksami metali z chiralnymi ligandami pochodnymi 1-fenyloetyloaminy, jednakże w moim odczuciu zabrakło tu dyskusji nad stereochemicznym przebiegiem tych reakcji wraz z modelami podejścia reagentów. Ubogaciło by to opis kolejnych przykładów i pozwoliło zredukować ich ilość poprzez zintegrowanie tych o tym samym mechanizmie działania. Ponadto, byłby to doskonały wstęp do racjonalnego projektowania nowych ligandów będącym głównym zadaniem Doktorantki. W tej części częstym błędem jest nazywanie chiralnego liganda chiralnym katalizatorem, jak na przykład na stronie 24: „Ligand ten zastosowano jako katalizator w...” Zdanie to powinno brzmieć następująco: „Ligand ten w postaci kompleksu z palladem zastosowano jako katalizator w...”.



pomyłkę można znaleźć na stronie 23: „...[autorzy] otrzymali serie¹ chiralnych ligandów **36**,...” zamiast prawidłowego stwierdzenia „...[autorzy] otrzymali serię chiralnych kompleksów wanadu **36**,...”

W kolejnym rozdziale Doktorantka opisała i przedyskutowała przeprowadzone badania własne. Tu drobna uwaga; Doktorantka opisuje przeprowadzone przez nią badania w formie bezosobowej. Bardziej stosownym byłoby opisywanie własnych badań w pierwszej osobie. Również w tej części Doktorantka mylnie nazywa ligandy katalizatorami, na przykład na stronie 49: „Przygotowane katalizatory zostaną przebadane w reakcjach katalizowanych Cu(II), Zn(II), Pd(II) tworzących nowe wiązania C-C...”

W kolejnych podrozdziałach tej części Doktorantka opisała sekwencję reakcji prowadzących do docelowych struktur, obejmującą reakcję epoksydowania, reakcję otwarcia pierścienia oksiranowego za pomocą chiralnej aminy, reakcję tworzenia azirydyn oraz ich otwarcia za pomocą jonu azydowego. Ta część niestety zawiera najwięcej błędów stylistycznych i logicznych utrudniających śledzenie toku myślenia i postępowania Doktorantki (np.: na stronie 57: „W przypadku reakcji z tą samą aminą lecz epoksydem **11** zaobserwowano...”). Takich lapsusów jest dużo więcej, co wskazuje na niezbyt dokładną korektę finalnego tekstu pracy. Ponadto niewłaściwym jest nazywanie grafik zawierających wyłącznie struktury chemiczne (np. schemat 7, 18, 20, 21, 26) schematami. Ten termin zarezerwowany jest dla grafik zawierających schemat reakcyjny. Powinny one być oznaczone jako rysunki. Ostatnia uwaga techniczna dotyczy sposobu numeracji związków. W mojej opinii opisywanie uzyskanych produktów wraz z opisem konfiguracji, na przykład (1*S*,2*S*,1'*S*)-**24**, jest dość niefortunne i utrudnia czytanie. Szczególnie widać w przypadku danych tabelarycznych, gdzie niezmiernie trudno oddzielić zapis numeru związku od wydajności lub wartości dr (na przykład: Tabele 1, 3, 4, 9, 12, Schemat 19).

Na schemacie 7 oraz w tabeli 1 Doktorantka zaprezentowała uzyskane przez nią rezultaty dla reakcji otwarcia pirydyno-oksiranów za pomocą chiralnych amin w obecności soli skandu. Czy ma Pani przypuszczenia dlaczego reakcje te są tak wolne (czas reakcji 7 dni)? Czy użycie innych kwasów Lewisa, w szczególności BF₃Et₂O lub soli Ti(IV) umożliwiłoby skrócenie czasu reakcji? Czy podjęta została próba zastąpienia konwencjonalnego ogrzewania ogrzewaniem mikrofalowym?

Na stronie 56 Doktorantka podała informację, że „Odpowiednie widma ¹H NMR wykazują znaczne podobieństwo pomiędzy znanym (4*S*,5*S*,1'*S*)-**29**[28] i nowym (4*R*,5*R*,1'*S*)-**30**.” To stwierdzenie jest mało precyzyjne. Warto by było doprecyzować na czym polega to podobieństwo.

Kolejna moja uwaga dotyczy obliczeń DFT reakcji otwarcia epoksydu (rozdział 3.3.4.). W moim odczuciu rozdział ten jest niekompletny. Na podstawie jego tytułu „Obliczenia DFT dla otwarcia pierścienia aryloheteroarylo epoksydu” spodziewałbym się obliczeń energii substratów, produktów oraz stanów przejściowych dla dwóch ścieżek reakcyjnych prowadzących do regioisomerycznych produktów. Natomiast w rozdziale zawarte są tylko obliczenia geometrii i energii dla dwóch konformerów modelowego epoksydu oraz geometria i energia dla jego chelatu ze skandem. I to wszystko. Autorka odsyła Czytelnika do rysunków i tabeli z danymi numerycznymi, pozostawiając go bez komentarza czy dyskusji. W ogóle brakuje mi tu uzasadnienia celowości wykonania tych obliczeń. Zawarte w rozdziale dane, bez dalszych obliczeń obrazujących wspomniane ścieżki reakcyjne, w mojej opinii, w zasadzie niewiele wnoszą. Natomiast tłumaczenie regioselektywności obniżeniem gęstości elektronowej na C2 i preferencją ataku nukleofila na tę pozycję bez obliczeń energii stanów przejściowych i wyznaczenia bariery aktywacji, jest nie do końca zgodne ze sztuką.

W tym miejscu mam jeszcze jedną uwagę dotyczącą części obliczeniowej. Zarówno tu jak i w dalszej części, dotyczącej ustalania struktury i konfiguracji azirydyn, Doktorantka, używa nieprecyzyjnych terminów związanych z prowadzonymi obliczeniami kwantowo-mechanicznymi. Na przykład początek paragrafu drugiego na stronie 68 powinien brzmieć: „Optymalizację geometrii *N*-epimerycznych azirydyn dokonano/dokonałam metodami DFT z wykorzystaniem programu Gaussian, przy wykorzystaniu funkcjonału...” Użycie terminu „modelowanie” jest trochę niefortunne, bo sugeruje stosowanie modelowania molekularnego, na przykład w analizie dynamiki konformacyjnej. Są to oczywiście niuanse, ale zawsze warto skonsultować opisy dotyczące obliczeń z osobami bardziej zaznajomionymi z tymi technikami.

Mam jeszcze dwie drobne uwagi do tego rozdziału. W przypadku tabeli 2 oznaczenie konformerów jako *anti*-epoksyd i *syn*-epoksyd jest raczej nieodpowiednie. Zwykle w tym celu stosuje się notację *s-anti* i *s-syn* by zaznaczyć, że rozważamy izomery wynikające z obrotu wokół wiązania pojedynczego. Ponadto, wydaje mi się, że zastąpienie reszt tryflanowych jonami wodorkowymi, w celu skrócenia obliczeń, jest zbyt dużym uproszczeniem sfery koordynacyjnej jonu skandu. Przy możliwościach obliczeniowych Wrocławskiego Centrum Sieciowo-Superkomputerowego, obliczenia uwzględniające kompleks skandu z przeciwjonem tryflowym nie

¹ pisownia oryginalna



powinny być problematyczne. Ponadto optymalizacji geometrii można dokonać na niższym poziomie teorii, a dla uzyskanych punktów stacjonarnych dokonać przeliczenia energii przy użyciu wyższej bazy.

W rozdziale 3.3.5 Doktorantka przedstawiła wyniki eksperymentów mających na celu sprawdzenie czy uzyskane przez nią chiralne aminoalkohole mogą tworzyć kompleksy z jonami cynku zdolne do promowania enancjoselektywnej reakcji aldolowej pomiędzy aldehydem 4-nitrobenzoesowym a cykloheksanonem.

Jak wskazują dane zawarte w tabelach 3 i 4, opracowane ligandy są słabymi induktorami asymetrii w testowej reakcji aldolowej. W mojej opinii w tabeli 3 brakuje przykładu referencyjnego, tj. reakcji prowadzonej w obecności liganda, który zamiast pirydyny (lub bipyridyny) posiadałby pierścień fenyłowy. Umożliwiłoby to dokonanie oceny wpływu pierścienia pirydyny na szybkość reakcji i indukcję asymetryczną. Proszę o komentarz. Swoją drogą, warto by było zamieścić informacje o sposobie kompleksowania jonu cynku przez Pani trójfunkcyjne ligandy. Interesuje mnie, czy zostały podjęte jakieś prace, także obliczeniowe, nad określeniem architektury tych kompleksów? W sumie jest to pytanie ogólne dotyczące wszystkich typów uzyskanych przez Panią ligandów zdolnych do różnego sposobu wiązania się z metalem. W tym miejscu nasuwa się jeszcze jedno pytanie. Opisane w tym rozdziale ligandy posiadają wolną grupę hydroksylową, która stwarza możliwość tworzenia alkoksylanów cynku o odmiennych właściwościach kwasowych. Czy rozważyła Pani syntezę O-metylowanych analogów i sprawdzenie ich właściwości kompleksujących?

Ostatnie kwestie dotyczące danych w tabelach 3 i 4 mają charakter techniczny. W wspomnianych w tabelach brakuje informacji o ilości soli Zn w stosunku do liganda. Dostrzegam także pewną niekonsekwencję; w tej pierwszej zostały zamieszczone struktury ligandów bez podpisów, w tej drugiej podpisy bez struktur. Jest to dość mylące. Swoją drogą w tabeli 4 powinna Doktorantka umieścić jeszcze raz wyniki eksperymentu z udziałem liganda (1S,2S,1'S)-**26** co ułatwiłoby porównanie danych w całej tabeli. Czy zawarty w obu tabelach parametr „Konwersja substratu” dotyczy naprawdę konwersji substratu czy wydajności produktów? W obu przypadkach dołączony jest przypis dolny do tabeli „Łączna konwersja dla obu diastereoizomerów *syn/anti*.” Takie stwierdzenie sugeruje, że mamy tu do czynienia z sumaryczną wydajnością dla obu diastereomerycznych produktów. Jak wskazuje dalsza lektura rozprawy, Doktorantka nagminnie myli konwersję z wydajnością, na przykład na stronie 94 można znaleźć stwierdzenie: „...produkt powstał z konwersją do 60%, lecz bardzo niskim nadmiarem...”.

W rozdziale 3.5.2 Doktorantka opisuje badania nad transformacją aminoalkoholi do wicylnalnych diamin poprzez otwarcie pośrednio powstającej azirydyny. Wykazała przy tym, że zastąpienie w substracie pierścienia fenyłowego resztą pirydynową zmienia regioselektywność reakcji otwarcia azirydyny za pomocą kwasu azydowodorowego (*nota bene* w tekście Doktorantka błędnie nazywa go kwasem azotowodorowym). W analogii do reakcji otwarcia oksiranów, obserwowaną regioselektywność reakcji Doktorantka tłumaczy protonowaniem azirydyny wraz z dodatkowym tworzeniem wiązania wodorowego, co powoduje zmniejszenie gęstości elektronowej na C2 i skierowanie ataku nukleofila na tę pozycję. Czy próbowała Pani przeprowadzić analogiczną reakcję otwarcia azirydyny w obecności NaN_3 ? Jak byłaby regioselektywność takiego procesu? Może była by to metoda pozyskiwania regioizomerów typu (1S,1'S)-**47**?

W rozdziale 3.5.4. Doktorantka opisała studia nad reakcją otwarcia pierścienia azirydyny za pomocą kwasu azydowodorowego. W przypadku dipodstawionych azirydyn (np.: **51** i **53**) posiadających pierścień pirydynowy (lub bipyridynowy) Doktorantka tłumaczy, iż zaobserwowaną regioselektywność procesu jest skutkiem protonowania i tworzenia wiązania wodorowego, co ma sprzyjać atakowi jonu azydowego na atom węgla związany z grupą fenyłową. Czy posiada Pani dowody na takie stwierdzenie? Proszę zauważyć, że analogiczne otwarcie monopodstawionych azirydyn **49** (z pierścieniem fenyłowym) i **50** (z pierścieniem pirydynowym) protonowanie prowadzi do utworzenia w obu przypadkach tego samego regioizomeru (por. **47** i **48**) produktu ataku jonu N_3 na bardziej podstawiony atom węgla pierścienia trójczłonowego. Sądzę, że w przypadku otwarcia dwupodstawionych azirydyn warto by było przeanalizować metodami DFT ścieżki reakcji dla obu alternatywnych podejść nukleofila. Ponownie ciekawi mnie, jaka była by regioselektywność w przypadku użycia NaN_3 , a więc bez obecności kwasu Brønsteda lub Lewisa.

Rozwinięciem prowadzonych przez Doktorantkę prac była synteza potencjalnych organokatalizatorów, poprzez reakcję uzyskanych uprzednio wicylnalnych diamin z izocyjanianem i izotiocyanianem 3,5-bis(trifluorometylo)fenyłowym, oraz synteza zasad Schiffa poprzez kondensację z pochodnymi aldehydu salicylowego. Uzyskane pochodne mocznika i tiomocznika wykorzystwała Doktorantka jako organokatalizatory w modelowej reakcji aldolowej pomiędzy aldehydem 4-nitrobenzoesowym a cykloheksanonem. Niestety stereoselektywność tworzenia odpowiednich aldoli była na niskim poziomie. Trochę lepsze, choć nadal niewystarczająco zadowalające rezultaty uzyskała Doktorantka w przypadku tej samej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksami cynku z otrzymanymi zasadami Schiffa.



Ostatnią grupę ligandów zsyntezowaną przez Doktorantkę stanowiły pochodne 1-aminotiole i 1-aminoselenole otrzymane poprzez substytucję nukleofilową cyklicznych sulfonamidów. Tak uzyskane związki Doktorantka wykorzystwała jako ligandy w katalizowanej kompleksem Pd reakcji Tsuji-Trosta pomiędzy octanem chalkonu a malonianem dimetylu. Niestety tylko w jednym przypadku udało się uzyskać umiarkowaną enancjoselektywność dla modelowej reakcji (Tabela 18). Niestety dane w tabeli 18 są niekompletne: 1) nie sprecyzowano dokładnie źródła Pd (dopiero inspekcja danych w części eksperymentalnej, pozwala na uzyskanie tej informacji); 2) istotna jest także informacja o ilości związku palladu i liganda (nie wiadomo czego dotyczy podpis 10 mol%); 3) wedle ogólnej konwencji wszystkie reagenty, dodatki, ligandy i katalizatory powinny być zapisywane nad strzałką reakcyjną, natomiast pod strzałką należy umieścić informacje dotyczące warunków prowadzenia reakcji takie jak rodzaj rozpuszczalnika (brak danych), temperatura (brak danych), czas reakcji, ciśnienie czy inne informacje (ogrzewanie mikrofalowe, mielenie, ultradźwięki, naświetlanie itp.); 4) w końcu w tabeli 18 brakuje informacji dotyczących wydajności reakcji (chyba, że dane te zawarte są w kolumnie „konwersja”); 5) także brak informacji o względnych ilościach reagentów (chalkon/malonian?).

Prosiłbym o komentarz dotyczący danych w tabeli 19, które dotyczą wpływem temperatury na konwersję (albo wydajność?) substratu (zakładam, że chalkonu choć nie sprecyzowano tego ani w tabeli ani w opisie) oraz enancjoselektywność modelowej reakcji z udziałem liganda (1*R*, 2*S*, 1'*S*)-**79**. Widoczny jest trend wzrostu enancjoselektywności, a zarazem obniżenia konwersji(?) i wydłużenia czasu reakcji wraz z obniżaniem temperatury. Dlaczego reakcję prowadzoną w -30 °C przerwano zaledwie po 10 h (konwersja 5%) podczas gdy reakcja ta powinna być prowadzona przynajmniej 100 h, jeśli porównać z reakcją prowadzoną w -18 °C?

Część eksperymentalna przedstawionej rozprawy zawiera opis procedur syntetycznych, charakterystykę uzyskanych związków, oraz dane spektralne wykorzystane przy określaniu konfiguracji uzyskanych produktów. Ta część przygotowana jest dobrze, a nieliczne uwagi charakter głównie natury językowej: 1) widma NMR rejestruje się na spektrometrach a nie „zbiera”; 2) widma masowe uzyskano stosując jonizację ESI (electrospray) – raczej nie stosuje się nazwy „jonizacja przez elektrorozpylanie”. Jedynym zauważonym przeze mnie uchybieniem jest brak skręcalności właściwej dla związków (1*S*,1'*S*)-**20**, (1*S*,1'*R*)-**20**, (1*R*,2*R*)-**32** oraz (1*R*)-**34**.

W ostatnim rozdziale Doktorantka przypomniała krótko cel jej badań oraz to co zrobiła w trakcie prowadzonych prac. Pokusiłbym się jednak o krótkie podsumowanie uzyskanych rezultatów wraz z dyskusją co do perspektyw do dalszych kierunków badań.

Podsumowując, uważam, że rozprawa doktorska mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk zasługuje na ocenę dobrą. Przedstawiony w pracy materiał badawczy został zebrany i opisany poprawnie, choć pod względem edytorskim można by było go dopracować. Bogaty materiał eksperymentalny, świadczy o dużej sprawności manualnej i intelektualnej Doktorantki. Warto nadmienić, że rezultaty badań mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk zostały opublikowane w trzech artykułach. Doktorantka ma na dorobku także jedną pracę przeglądową. Wyniki swoich badań prezentowała również na konferencjach w formie posterów oraz prezentacji ustnej.

W moim przekonaniu, przedłożona rozprawa doktorska mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) i w związku z powyższym rekomenduję Radzie Dyscypliny Naukowej Nauki chemiczne Politechniki Wrocławskiej dopuszczenie mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Sebastian Stecko
profesor nadzw. IChO PAN