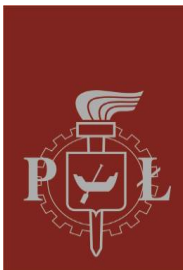




**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Zuzanny Wrzeszcz  
pt. „Chiralne pochodne azaaromatyczne oraz odpowiednie *N*-tlenki; otrzymywanie  
i zastosowania katalityczne” przedstawiona Radzie Dyscypliny Naukowej Nauki  
Chemiczne Politechniki Wrocławskiej w celu uzyskania stopnia doktora nauk  
chemicznych**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Zuzanny Wrzeszcz pt. „Chiralne pochodne azaaromatyczne oraz odpowiednie *N*-tlenki; otrzymywanie i zastosowania katalityczne” została zrealizowana na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Renaty Siedleckiej. Została ona poświęcona projektowaniu, syntezie i wykorzystaniu w katalizie asymetrycznej nowych związków azaromatycznych oraz wywodzących się z nich *N*-tlenków. Wyjątkowe znaczenie tego typu pochodnych w syntezie asymetrycznej sprawia, że pomimo istnienia wielu skutecznych chiralnych ligandów i katalizatorów poszukiwanie nowych, coraz bardziej efektywnych układów katalitycznych opartych o te motywy strukturalne stanowi bardzo atrakcyjne i ciągle aktualne wyzwanie naukowe. Dlatego też podjęcie przez Doktorantkę badań ulokowanych w tym obszarze uważam za w pełni uzasadnione i ważne z punktu widzenia poznawczego. Praca stanowi twórcze rozwinięcie badań naukowych, które z sukcesami realizowane są w zespole Pani Promotor.

Praca doktorska Pani mgr inż. Wrzeszcz ma układ typowy dla dysertacji z zakresu chemii organicznej i jest bardzo obszerna. Liczy aż 237 ponumerowanych stron i składa się z czterech zasadniczych części zatytułowanych kolejno: 1) Część literaturowa (64 strony); 2) Badania własne (69 stron); 3) Podsumowanie i wnioski; 4) Część eksperymentalna (61 stron) oraz 5) Bibliografia (obejmująca 25 stron zawierających 289 odnośników związanych z tematyką dysertacji - ta część rozprawy została przygotowana starannie. Zawiera jedynie nieliczne błędy edytorskie, których trudno uniknąć w tak obszernym opracowaniu). Całość uzupełnia rozdział poświęcony omówieniu celu pracy, streszczenia (w języku polskim i angielskim), wykaz stosowanych w pracy skrótów oraz fragment podsumowujący dorobek naukowy Doktorantki. Składają się na niego dwa oryginalne artykuły badawcze oraz jedna praca przeglądowa opublikowane w latach 2020-2024 w dobrych czasopismach chemicznych (*Molecules*, *Catalysts* oraz *Symmetry*) o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 11.2. We wszystkich tych pracach Doktorantka jest pierwszą Autorką. Ponadto Kandydatka wyniki swoich prac prezentowała na dwóch konferencjach międzynarodowych i jednej krajowej.



# Politechnika Łódzka

## Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

Swoją pracę doktorską Pani mgr inż. Zuzanna Wrzeszcz rozpoczyna od zdefiniowania celu prowadzonych badań, którym było opracowanie syntezy chiralnych heteroaromatycznych *N*-tlenków i następnie wykorzystanie ich w reakcjach asymetrycznych. Zdefiniowane w pracy zadania posiadają wyraźnie zaznaczony charakter poznawczy i są uzasadnione z naukowego punktu widzenia.

Część literaturowa recenzowanej pracy została poświęcona charakterystyce i wybranym zastosowaniom syntetycznym *N*-tlenków amin. Doktorantka w systematyczny sposób zaprezentowała budowę, podział i właściwości *N*-tlenków. Następnie przeszła do omówienia metod syntezy aromatycznych *N*-tlenków, uwzględniając reakcje bezpośredniego utleniania związków heteroaromatycznych oraz reakcje cyklizacji odpowiednio zaprojektowanych prekursorów. W trzecim rozdziale części literaturowej przedstawiono zastosowanie *N*-tlenków w syntezie organicznej. W pierwszej części Autorka skupiła się na ich wykorzystaniu jako łagodnych utleniaczy, a w drugiej jako substratów z powodzeniem wykorzystywanych w różnorodnych transformacjach, które sklasyfikowała w czterech grupach obejmujących reakcje: 1) substytucji; 2) sprzęgania; 3) kaskadowe oraz 4) cykloaddycji. Ostatni fragment części literaturowej dotyczył omówienia wykorzystania *N*-tlenków w katalizie ze szczególnym uwzględnieniem chiralnych *N*-tlenków heteroaromatycznych i ich zastosowania w reakcjach asymetrycznych m. in. jako organokatalizatorów lub ligandów w reakcjach katalizowanych metalami. W mojej ocenie zakres poszczególnych podrozdziałów został dobrze dobrany i pokazuje, że Doktorantka biegle porusza się w zagadnieniach dotyczących tematyki rozprawy. Zaprezentowane przykłady stanowią cenne wprowadzenie do dalszej części dysertacji.

Badania własne Autorka podzieliła na dwa zasadnicze fragmenty poświęcone głównym wątkom badawczym stanowiącym podstawę dysertacji. W pierwszej Doktorantka omówiła syntezę różnych chiralnych *N*-tlenków wybranych związków azaaromatycznych. Duża część prac syntetycznych została poświęcona przygotowaniu *N*-tlenków wybranych pochodnych pirydyny lub bipyridyny, w których fragmenty chiralne były umiejscowione w pierścieniu oksazoliny. W kilku przypadkach kluczowe znaczenie dla powodzenia zrealizowanych badań miała kolejność przeprowadzenia etapów wprowadzania funkcji *N*-tlenkowej oraz reakcji zamykania pierścienia oksazolinowego. Autorka zrealizowała również syntezę chiralnych *N*-tlenków pirydyny i bipyridyny zawierających pierścienie imidalozowy i 1,3-tiazolinowy. Wymagający fragment badań dotyczył przygotowania związków zawierające zarówno chiralność osiową jak i centrową. Zastosowane podejścia wykorzystywały zarówno klasyczne reakcje sprzęgania (katalizowane miedzią lub palladem) jak i reakcje tworzenia imin z odpowiednio dobranych prekursorów. Drugie z omówionych



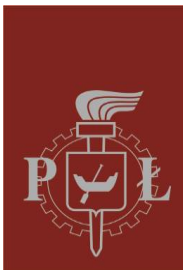
# Politechnika Łódzka

## Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

podejść okazało się bardziej efektywne skutkując otrzymaniem biblioteki różnorodnych chiralnych *N*-tlenków. Przeprowadzone w tym fragmencie pracy syntezy miały charakter wieloetapowy i w większości przypadków doprowadziły do otrzymania docelowych produktów z dobrymi bądź bardzo dobrymi wydajnościami.

W drugiej części badań własnych zsyntezowane chiralne heteroaromatyczne *N*-tlenki zostały wykorzystane jako organokatalizatory, ligandy lub substraty w wybranych transformacjach organicznych. Opisane w tym fragmencie pracy badania są niekiedy trudne do śledzenia z uwagi na tabelaryczne zestawienia uzyskanych wyników, w których odpowiednie katalizatory/ligandy zostały przedstawiane wyłącznie za pomocą liczb odnoszących się do numeracji wprowadzonej we wcześniejszej części dysertacji. To bardzo utrudnia lekturę rozprawy zmuszając czytelnika do wielokrotnego powracania do przeczytanych już rozważań celem ustalenia dokładnej struktury związków. Rozumiem, że taki zabieg wynika z próby ograniczenia obszerności pracy. Dobrym rozwiązaniem mogłoby być umieszczenie wszystkich struktur otrzymanych pochodnych azaheteroaromatycznych w jednym miejscu, do którego łatwo byłoby sięgnąć celem szybkiego porównania uzyskanych wyników. Pierwszą ze zbadanych przez Doktorantkę reakcji był proces katalitycznego allilowania aldehydów promowany szeregiem otrzymanych *N*-tlenków. Najwyższą wydajność zapewniała oksazolinowa pochodna *N*-tlenku pirydyny **82e**, która zawierała ugrupowanie terpenowe, jednak uzyskany produkt nie był wzbogacony enancjomerycznie. Najlepszą indukcję asymetrii Autorka osiągnęła dla katalizatora **82c**, który również był oparty o szkielet oksazoliny, ale zawierający podstawnik fenyłowy. Dobry nadmiar enancjomeryczny zapewniała również pochodna **103c**. Wykorzystując ten układ katalityczny Doktorantka przeprowadziła optymalizację warunków reakcji zmieniając ilość użytego katalizatora, rozpuszczalnik oraz obniżając temperaturę reakcji. Niestety nie doprowadziło to poprawy wyników. Kolejną transformacją, w której przetestowane zostały otrzymane układy była reakcja redukcji imin za pomocą trichlorosilanu. W większości przypadków przygotowane przez Doktorantkę katalizatory promowały ten proces, jednak otrzymane produkty okazały się racemiczne. Azaheteroaromatyczne *N*-tlenki zostały również sprawdzone pod kątem ich użyteczności jako ligandów w reakcji nitroaldolowej pomiędzy benzaldehydem, a nitrometanem prowadzonej w obecności octanu miedzi jako katalizatora. Wszystkie z użytych układów promowały reakcję, prowadząc do otrzymania produktów docelowych z nieznacznym wzbogaceniem enancjomerycznym. Ostatni rozdział badań własnych odbiega nieco od wcześniej poruszanych zagadnień i dotyczy wykorzystania *N*-tlenków jako substratów w organokatalitycznej syntezie podstawionych



# Politechnika Łódzka

## Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

cykloheksenonów na drodze reakcji kaskadowej obejmującej addycję Michaela i następczą wewnątrzcząsteczkową kondensację aldolową. Jako substraty użyte zostały keton metylo-benzylowy i otrzymany przez Kandydatkę chalkon zawierający ugrupowanie *N*-tlenku pirydyny. Reakcje prowadzone były w toluenie w obecności różnych organokatalizatorów. Najskuteczniejsze okazały się chiralne katalizatory bifunkcyjne zawierające ugrupowanie tiomocznika - docelowy produkt został otrzymany z wydajnością 40% i nadmiarem enancjomerycznym 60% ee. W kontekście uzyskanych wyników zastanawia mnie, dlaczego Autorka zrezygnowała z dalszych badań na tą reakcją?

Część eksperymentalna stanowi kolejny 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.

Recenzowana dysertacja została napisana klarownym i precyzyjnym językiem. Wyróżnia ją starannie przygotowana szata graficzna i dojrzały sposób prowadzenia dyskusji. Omawiane zagadnienia precyzyjnie ilustrują odpowiednie schematy i rysunki. Przy przygotowywaniu takiego opracowania jakim jest rozprawa doktorska trudno jest ustrzec się pomyłek lub sformułowań, które są zredagowane w sposób za mało precyzyjny. W ocenianej rozprawie jest ich niewiele. Z obowiązku Recenzenta wymieniam niektóre z nich:

- Nie jestem zwolennikiem wykorzystywania określenia „struktura” jako synonimu słowa „związek”. Struktura jest w mojej ocenie cechą każdego związku chemicznego.
- W podpisie Schematu 36 poprawniej byłoby mówić o ścieżce otrzymywania chiralnych heteroaromatycznych *N*-tlenków pirydyn (a nie oksazolin).
- W przedstawionym na Rysunku 18a w zaproponowanym stanie przejściowym typu krzesło podstawnik fenylo-benzaldehydu wydaje się zajmować pozycję pseudo-aksjalną. Czy korzyści z proponowanych oddziaływań typu  $\pi$ -stacking są rzeczywiście na tyle duże, żeby zrekompensować niekorzystne oddziaływania 1,3-diaksjalne?
- Przedstawione na Schemacie 67 iminy **208** posiadają konfigurację *Z* wiązania podwójnego C=N. Czy rzeczywiście tak jest? Na jakiej podstawie dokonano takiego przypisania konfiguracji?



# Politechnika Łódzka

## Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

- W widmach  $^{13}\text{C}$  NMR pochodnych zawierających atom fluoru (**105, 107, 109, 106, 135, 136, 137, 139**) brakuje mi stałej sprzężenia  $^1J_{\text{CF}}$  (spodziewałbym się wartości przekraczających 150 Hz). Proszę o komentarz w tej sprawie.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że przyjęty cel pracy został zrealizowany, a przeprowadzone badania prezentują bardzo dobry poziom naukowy i spełniają warunek oryginalności. Warty uwagi jest szeroki zakres przeprowadzonych prac oraz rzetelność w sposobie ich realizacji. Dorobek naukowy Doktorantki jest w mojej ocenie na przyzwoitym poziomie. 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 inż. Zuzanny Wrzeszcz spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne w Politechnice Wrocławskiej o dopuszczenie Pani mgr inż. Zuzanny Wrzeszcz do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.**

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht