

dr hab. Piotr Kwiatkowski

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych UW

ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
tel. 22 5526257, 22 5526258
e-mail: pkwiat@chem.uw.edu.pl

Warszawa, 3 lipca 2024 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Zuzanny Wrzeszcz, z tytułem magistra
„Chiralne pochodne azaaromatyczne oraz odpowiednie *N*-tlenki; otrzymywanie i
zastosowania katalityczne”**

Chemia *N*-tlenków amin, a w szczególności układów zawierających motyw *N*-tlenku pirydyny stanowi ciekawe i ważne zagadnienie w chemii organicznej. Związki te odgrywają istotną rolę w syntezie organicznej, a ich chiralne pochodne znalazły zastosowanie jako katalizatory niektórych reakcji enancjoselektywnych. Pierwsze wzmianki na temat ich użycia w organokatalizie pochodzą sprzed ćwierć wieku, a pionierska praca Nakajimy, dotycząca enancjoselektywnego allilowania aldehydów, doczekała się około 300 cytowań. W późniejszych latach regularnie pojawiały się kolejne przykłady katalizatorów tego typu, także o wysokiej skuteczności. Jednak wciąż jest to kierunek badań, który daje nowe możliwości zastosowań, a opisane w literaturze struktury chiralnych *N*-tlenków, pozostawiają pewien obszar do dalszych poszukiwań potencjalnych katalizatorów.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Zuzanny Wrzeszcz, z tytułem magistra „Chiralne pochodne azaaromatyczne oraz odpowiednie *N*-tlenki; otrzymywanie i zastosowania katalityczne”, bardzo dobrze wpisuje się w przedstawioną powyżej tematykę. Praca została wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod kierownictwem prof. uczelni, dr hab. inż. Renaty Siedleckiej. Doktorantka za główny cel postawiła sobie opracowanie warunków syntezy i otrzymanie nowych homochiralnych *N*-tlenków pochodnych pirydyny, zawierających w bliskim sąsiedztwie tej grupy inne istotne motywy strukturalne, głównie typu oksazoliny. Syntezy w założeniu miały być względnie krótkie, z łatwo dostępnych substratów, w tym czystych optycznie aminoalkoholi, a w mniejszym stopniu amin, diamin i aminotiole. Wybór zdecydowanej większości struktur *N*-tlenków, jako potencjalnych organokatalizatorów i ligandów, które planowała otrzymać Doktorantka uważam za jak najbardziej uzasadniony. Drugą kluczową częścią pracy było testowanie uzyskanych nowych chiralnych *N*-tlenków, a także innych azaaromatycznych pochodnych, jako organokatalizatorów w dwóch modelowych reakcjach - allilowania aldehydów i redukcji ketiminy, pod kątem ich aktywności oraz enancjoselektywności. Badania obejmowały również użycie chiralnych *N*-tlenków jako ligandów w kompleksach z solami miedzi(II) i sprawdzenie ich zdolności katalitycznych w reakcji nitroaldolowej. Wybór testowych reakcji uważam za odpowiedni, aczkolwiek wolałbym zobaczyć jeszcze inną reakcję katalityczną, w której byłyby sprawdzane otrzymane *N*-tlenki w połączeniu z wybranym kwasem Lewisa, kosztem mniejszej ilości przykładów w pierwszej części. Ostatni wątek jaki pojawia się w przedstawionej mi do oceny rozprawie doktorskiej odbiega od głównego nurtu i dotyczy badania enancjoselektywnej reakcji organokatalitycznej, w której jednym z substratów jest achiralny enon, zawierający ugrupowanie *N*-tlenkowe.

Wyniki badań przedstawione w recenzowanej rozprawie zostały opublikowane w formie dwóch artykułów w czasopismach międzynarodowych: *Catalysts* (2021 r.) i *Symmetry* (2024 r.), w których Doktorantka jest pierwszym autorem. W trakcie studiów doktoranckich, powstał również artykuł przeglądowy opublikowany w *Molecules* (2020 r.), ściśle nawiązujący do tematyki rozprawy, a odnoszący się do zastosowania heteroaromatycznych *N*-tlenków w asymetrycznej katalizie. Napisanie przeglądu było bardzo dobrą decyzją, ponieważ w ostatnich latach brakowało w literaturze tego typu opracowania. Artykuł doczekał się już około 30 cytowań, co trzeba uznać za bardzo dobry wynik, który potwierdza również utrzymujące się zainteresowanie tą tematyką wśród innych badaczy. Należy również podkreślić, że dwie z wymienionych opublikowanych prac mają tylko dwóch autorów. Wyniki badań były także prezentowane przez Doktorantkę na trzech konferencjach, w tym dwóch międzynarodowych.

Rozprawa ma układ typowy dla prac eksperymentalnych z zakresu nauk ścisłych i przyrodniczych. Główne rozdziały to sześćdziesięciostronicowy przegląd literatury, badania własne, które zajmują około 70 stron, oraz część eksperymentalna (około 60 stron). Pracę kończy obszerna bibliografia składająca się z 289 pozycji. Podanie przy cytowaniach dodatkowo numeru doi., ułatwiają czytelnikowi korzystającemu z elektronicznej wersji pracy szybkie dotarcie do oryginalnych publikacji.

W części literaturowej Autorka przedstawia różne metody otrzymywania aromatycznych *N*-tlenków, a następnie opisuje ich zastosowanie w syntezie organicznej, które głównie koncentrują się na pochodnych *N*-tlenku pirydyny. Ostatni bardzo ważny podrozdział tej części rozprawy, odnosi się do zastosowań *N*-tlenków w katalizie, głównie asymetrycznej. Jest on także dobrym punktem odniesienia do planowanych przez Doktorantkę badań. Część ta dotyczy w dużej mierze zastosowań *N*-tlenków w roli organokatalizatorów w reakcjach allilowania i propargilowania aldehydów, redukcji ketimin oraz desymetryzacji *mezo*-epoksydów. Przegląd literatury kończy bardzo krótki podrozdział na temat katalizy kompleksami metali, zawierającymi ligandy *N*-tlenkowe, który pozostawia pewien niedosyt, zważywszy że Doktorantka badała reakcje z udziałem kompleksów miedzi. W tej części mam jeszcze uwagi do podrozdziału 3.2.3 o tytule „*N*-tlenki w reakcjach kaskadowych”, który nie jest w mojej ocenie najtrafniejszy. Ten fragment ogranicza się tylko do enancjoselektywnych reakcji z udziałem enonu, zawierającego fragment *N*-tlenku pirydyny, a część prezentowanych tam reakcji nie ma charakteru kaskadowego (Schemat 23 a), b), c) d). W mojej ocenie zbyt lakonicznie opisana została także reakcja wspomnianego enonu z acetonem (Schemat 23 e), zważywszy że podobna reakcja z ketonem benzyloowo-metylowym była badana przez Doktorantkę, więc oczekiwałbym dokładniejszej analizy. Na wspomnianym Schemacie 23 można było również uwzględnić wydajności i nadmiary enancjomeryczne, oraz doprecyzować stosowane katalizatory, co ułatwiłoby lekturę. Pomijając powyższe uwagi, ten fragment rozprawy, który odnosi się do ponad 140 artykułów, pokazuje że Autorka bardzo dobrze orientuje się w tematyce *N*-tlenków pirydyn, metodach ich syntezy oraz dalszej funkcjonalizacji, a co najważniejsze, ich zastosowań w katalizie (głównie organokatalizie). Przedstawiona literatura została na ogół dobrze dobrana i uwzględnia wiele istotnych prac, a rozdział ten stanowi dobre wprowadzenie do dalszej lektury.

Omówienie wyników badań własnych Doktorantka rozpoczyna od syntezy nowych, chiralnych pochodnych *N*-tlenków pirydyn, zawierających w bliskim sąsiedztwie (przy atomie węgla 2 pirydyny) fragment oksazolinowy. Przykład tego typu układu na bazie aza-paracyklofanu przedstawił w 2006 r. Andrus (pozycja 138). Ligandy pirydynowo-oksazolinowego są bardzo dobrze znane w katalizie asymetrycznej, natomiast ich analogi *N*-tlenkowe, poza wspomnianym przykładem oraz pracami Wolińskiej, właściwie nie były badane. Dlatego podjęcie tego tematu przez Doktorantkę uważam za jak najbardziej uzasadnione i ważne poznawczo.

Mgr inż. Zuzanna Wrzeszcz w wyniku przeprowadzonych syntez uzyskała około 40 chiralnych związków, które zawierały w swojej strukturze motyw *N*-tlenku pirydyny, spośród których najliczniejszą grupę stanowiły pochodne oksazolinowe (28 związków), a także wiele innych ciekawych chiralnych związków azaaromatycznych pozbawionych funkcji *N*-tlenkowej. Poza prostym motywem *N*-tlenku pirydyny zawierającym w pozycji 2 pierścień oksazoliny,

znalazły się tam również pochodne pirydyny z dodatkowymi podstawnikami, najczęściej w pozycji 6, izochinolininy z fragmentem oksazolinowym w pozycji 1 oraz pochodne 2,2'-bipirydyny, ale z ugrupowaniem *N*-tlenkowym w większym oddaleniu do chiralnego fragmentu oksazolinowego. Do syntez użyte zostały różnie podstawione pochodne pirydyny wywodzące się np. z 3,5-lutydyny, 3,5-difluoropirydyny, 2-tertbutylo-, 2-chloro- i 2-fenylopirydyny.

Najefektywniejsze metody ich syntezy polegały na reakcji iminoeterów lub nityli, zawierających ugrupowanie *N*-tlenkowe z odpowiednim chiralnym aminoalkoholem. Wydajności tego kluczowego etapu były zróżnicowane, od bardzo wysokich przekraczających 90% do niskich, oscylujących w okolicach 20%. Na tym etapie badań najistotniejsze jednak było uzyskanie odpowiednich związków do dalszych testów aktywności katalitycznej. Doktorantka zaobserwowała, że *N*-tlenkowe pochodne z fragmentem oksazolinowym w pozycji 2, wykazują mniejszą stabilność niż inne typowe ligandy oksazolinowe i są podatne na hydrolizę z otwarciem pierścienia oksazolinowego do odpowiedniego hydroksyamidu, co nie jest optymistyczne biorąc pod uwagę ich dalsze aplikacje w katalizie. Szczególnie trudna okazała się synteza *C2*-symetrycznych *N*-tlenkowych związków bis(oksazolinowych). Próby wprowadzenia motywu *N*-tlenku w końcowym etapie syntezy, poprzez utlenienie oksazolinowej pochodnej pirydyny, zazwyczaj kończyły się niepowodzeniem – wyjątkiem były tutaj oksazolinowe pochodne *N*-tlenku izochinolininy.

Kolejną interesującą grupą *N*-tlenkowych pochodnych były układy z pierścieniem imidazolinowym. Uzyskano 3 przykłady odpowiednich imidazolin z wykorzystaniem 1,2-diaminocykloheksanu oraz *N*-tlenków iminoeterów i nityli. Natomiast w przypadku użycia aminotioli, planowano uzyskać pochodne z pierścieniem tiazolinowym, co niestety uniemożliwiła aromatyzacja z utworzeniem tiazolu. W rozdziale 7 opisane zostały próby w kierunku otrzymywania pochodnych 2,2'-bipirydyny, również z chiralnością osiową, oraz ich odpowiednich *N*-tlenków, na drodze reakcji sprzęgania katalizowanej głównie kompleksami palladu, ale także miedzi i niklu. Tu jednak pojawiło się wiele trudności, a jeśli powstawały oczekiwane produkty, to z niskimi wydajnościami. Na zakończenie tej części (rozdział 8), otrzymanych zostało kilka chiralnych zasad Schiffa z fragmentem *N*-tlenku pirydyny – te syntezy już nie nastroczały kłopotów, a związki docelowe uzyskane zostały z wysokimi wydajnościami.

Kolejnym kluczowym elementem pracy było zbadanie aktywności katalitycznej uzyskanych chiralnych pochodnych *N*-tlenkowych, a także niektórych innych chiralnych związków pozbawionych funkcji *N*-tlenkowej. Na wstępie opisana została najbardziej typowa reakcja testowa dla *N*-tlenkowych katalizatorów, a mianowicie allilowanie benzaldehydu przy użyciu allilotrichlorosilanu. Doktorantka bardzo ambitnie podeszła do tego zadania i do testów stosowała jedynie 1,5% mol organokatalizatorów. Przetestowała ponad 30 otrzymanych chiralnych pochodnych (Tabele 6 i 7). Wydajności na ogół były względnie niskie, w siedmiu przypadkach przekraczały 40%, przy czym reakcje prowadzono w niskiej temperaturze (−40 °C) i w dość krótkim czasie (6 godzin). Z tego względu przy ocenie ich skuteczności większą uwagę należy zwrócić na wyniki enancjoselektywności. W tym zakresie nie udało się uzyskać rezultatów lepszych niż w literaturze, jednak wiedza o selektywności tego typu związków jest także cenna. Najwyższe nadmiary enancjomeryczne osiągały około 80%, np. z użyciem *N*-tlenku **103c**, pochodnej 3,5-lutydyny i fenyloglicynolu, przy czym w większości przypadków nie przekraczały one jednak 50% ee. Informacje w Tabelach 6 i 7 wskazują, że dla wszystkich przedstawionych tam prób, wydajności były określane poprzez wydzielanie produktów po oczyszczeniu chromatograficznym. To niewątpliwie pracochłonne podejście przy takiej liczbie wykonanych eksperymentów. Szczególnie dla reakcji, które wykazywały niskie wydajności wystarczające byłoby podanie konwersji lub wydajności na podstawie NMR lub pomiarów HPLC. W reakcji allilowania przetestowane zostały również trzy inne aldehydy, a zaprezentowane wyniki pokazują, że dla wybranych katalizatorów enancjoselektywność również istotnie zależy od użytego substratu karbonylowego.

Kolejną badaną testową reakcją była redukcja ketiminy przy użyciu trichlorosilanu. Tutaj w roli katalizatorów przetestowanych zostało 30 związków w ilości 20% mol. Były to głównie hydroksyamidowe pochodne *N*-tlenkowe, jak i analogi pozbawione atomu tlenu na azocie. Uzyskane konwersje w wielu przypadkach były wysokie, ale niestety enancjoselektywności pozostawały na niskim poziomie - w najlepszych przypadkach osiągały 20-27% ee.

Doktorantka zbadala również, jak wybrane chiralne *N*-tlenki (12 przykładów) sprawdzają się w roli ligandów w kompleksach z octanem miedzi (10% mol), które to użyła do katalizowania reakcji nitroaldolowej pomiędzy benzaldehydem a nitrometanem. Dla pięciu z testowanych katalizatorów, konwersje przekraczały 50%, a najwyższy nadmiar enancjomeryczny wyniósł 55%. Jeden z najlepszych wyników uzyskano z prostym *N*-tlenkiem pirydynowo-oksazolinowym **82a**, będącym pochodną walinolu (80% konwersji i 48% ee). Ciekawe byłoby również porównanie, jak w tych warunkach reakcji zachowuje się odpowiedni ligand pirydylo-oksazolinowy, pozbawiony atomu tlenu na azocie.

Należy podkreślić, że większość przedstawionych w pracy doktorskiej chiralnych *N*-tlenków zawierających motyw oksazoliny, została opisana w publikacji z 2021 r. w *Catalysts*. Uwzględniono w niej również badania dotyczące ich aktywności w reakcji allilowania oraz nitroaldolowej. Mimo, że wyniki dotyczące enancjoselektywności nie są satysfakcjonujące, to niewątpliwie informacje dotyczące sposobu syntezy tych chiralnych *N*-tlenków oraz ich dane analityczne, stanowią cenne źródło dla badaczy zainteresowanych chemią tego typu związków.

Ostatni temat jaki pojawia się w rozprawie doktorskiej odbiega od głównego nurtu i dotyczy badania enancjoselektywnej reakcji, w której jednym z substratów jest enon zawierający ugrupowanie *N*-tlenkowe. Uważam, że ten wątek stanowi ciekawe dodatkowe zagadnienie, które pozwoliło Doktorantce lepiej zapoznać się z innym typem reakcji organokatalitycznych oraz zastosowaniem bardziej klasycznych organokatalizatorów z grupą aminową. Temat ten stanowi nawiązanie do pracy Wanga z 2018 r., w której badano reakcję wspomnianego enonu z acetonem z użyciem soli aminokwasów, jako katalizatorów. W pracy doktorskiej użyto natomiast keton benzylo-*o*-metylowy, jednak układ katalityczny zaprezentowany w literaturze okazał się nieskuteczny. Najlepszy rezultat Doktorantka uzyskała z katalizatorem zawierającym w swojej strukturze pierwszorzędową aminę i tiomocznik, co pozwoliło otrzymać w reakcji kaskadowej chiralny α,β -nienasycony cykloheksenon z wydajnością 40% i nadmiarem enancjomerycznym 60%. Ponadto, reakcja przebiegała wysoce regio- i diastereoselektywnie. Nie mam wątpliwości, co do poprawności struktury powstającego produktu. Reakcja nie była optymalizowana z innymi organokatalizatorami zawierającymi pierwszorzędową aminę oraz donor wiązania wodorowego. Wyniki tych badań zostały opublikowane w tym roku w czasopiśmie *Symmetry*, przy czym zakres pokazanych tam reakcji jest bardzo wąski. Ponieważ zastosowany został odmienny katalizator niż w pracy Wanga, to uważam, że wartościowe byłoby również pokazanie dla porównania, jak w tej reakcji zachowuje się enon bez funkcji *N*-tlenkowej. W dysertacji zabrakło cytowania ważnego artykułu przeglądowego, dotyczącego zastosowania przytoczonego *N*-tlenkowego enonu w reakcjach enancjoselektywnych (G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6081), ale zapewne stało się to przez nieuwagę, ponieważ został on uwzględniony w ostatniej publikacji Doktorantki.

Po zapoznaniu się z opisem przeprowadzonych badań własnych, nasunęło się kilka pytań i wątpliwości, które mogą być elementem dyskusji podczas obrony. Prosiłbym o komentarz w kilku kwestiach przedstawionych poniżej.

- Czy w mechanizmie hydrolizy przedstawionym na schemacie 38, nie powinno być uwzględnione również protonowanie tlenu z *N*-tlenku, aby lepiej wyjaśnić wpływ tego podstawnika? Proton wtedy znajdowałby się pomiędzy wspomnianym atomem tlenu, a atomem azotu z oksazoliny (w układzie sześcioczłonowym). Protonowanie takiego substratu powinno być łatwiejsze niż samej oksazoliny, czego konsekwencją może być większa podatność na atak nukleofila (np. wody).

- Zaskakujący dla mnie jest wynik reakcji aminoalkoholu z 3,5-difluoro-2-cyjanopirydyną (**104**) i jej tlenkiem **107** (schemat 41, produkty - oksazoliny **106**, **108**, **109**), a szczególnie duża łatwość

podstawienia fluoru lotnym amoniakiem, który powstaje w wyniku cyklizacji w niewielkich ilościach względem aminoalkoholu, który użyty został aż w 5-krotnym nadmiarze. Spodziewałbym się reakcji konkurencyjnej, która w pierwszej kolejności polegałaby na podstawieniu atomu fluoru przez użyty aminoalkohol z zachowaniem grupy nitrylowej, co prowadziłoby do produktów o takim samym składzie pierwiastkowym/masie molowej, co związki **106**, **108** i **109**. Do określenia obecności grupy CN byłaby pomocna np. analiza widm IR, o czym mowa na str. 88, ale nie widzę informacji na ten temat w części eksperymentalnej.

- W tabeli 8 (L.p. 1-3 i 7) zaskakujące jest obniżenie wydajności reakcji wraz ze wzrostem zawartości katalizatora (48-21% dla 1%, 1,5% i 3% mol N-tlenku **103c**). Również obniżenie enancjoselektywności dla 3% i 1% (61% ee) względem 0,5% i 1,5% (79% ee) mol **103c** jest wynikiem, którego bym się nie spodziewał. Czy w literaturze znane są przykłady pokazujące, że użycie większej ilości katalizatora N-tlenkowego ma negatywny wpływ na przebieg reakcji allilowania? Tutaj nasuwa się również pytanie o powtarzalność tego typu eksperymentów i czynniki wpływające na obniżenie nadmiaru enancjomerycznego (np. większa zawartość wody?)

- Zakończenie rozdziału 5 poświęcone jest syntezie aminoalkoholi **162** i **172**, których ostatecznie nie udało się otrzymać w formie enancjomerycznie wzbogaconej (str. 99). Nasuwa się pytanie dlaczego w tym celu nie została użyta reakcja Henrego (np. wybrany wariant enancjoselektywny opisany w literaturze), a następnie redukcja otrzymanego nitroalkoholu?

Poniżej wskazałem na ogół drobne błędy lub nieprecyzyjne określenia dostrzeżone w pracy, które nie mają istotnego wpływu na ogólna jej ocenę, a głównie dowodzą, że recenzent starał się uważnie zapoznać z dysertacją. Niektóre z nich zostały wymienione poniżej:

- Schemat 23 a) – dostrzegłem pomyłkę w strukturze produktu – indol powinien tworzyć wiązanie ze stereogenicznym atomem węgla w pozycji 3 zamiast 2,

- zwrot „bezwzględna konfiguracja” (na str. 144) zmieniłbym na „absolutna konfiguracja”

- „2-alkilopyrazoli” zmieniłbym na 2-alkilopirazoli” (str. 35);

- Rozdział 6 – w tytule słowo „imidazolowym” zastąpiłbym „imidazolinowym”; tego typu przypadki są również w dalszej części rozdziału np. „otwarcie pierścienia 2-imidazolowego” (str. 103);

- określenie „użycie oksokwasu fluoru” zmieniłbym na „użycie kwasu podfluorowego”;

- cytowanie 138 – w odnośniku brakuje nazwisk kilku autorów, w tym Andrusa, do którego pojawia się odwołanie w tekście (na str. 77);

- na str. 56 podano odnośnik 108 w kontekście reakcji Michaela („...katalizujących reakcję addycji Michaela,¹⁰⁸”), ale nie znalazłem w nim przykładów takiej addycji;

- określenie „metaliczny katalizator” może być nieco mylące, w przypadku kiedy odnosi się do soli metali (np. CuCl, str. 35) lub ich kompleksów – bezpieczniej zastosować nieco dłuższą formę np. katalizatory zawierające (w swojej strukturze) metale;

- słowo „przeróbka” na str. 90 zmieniłbym na „procedura”;

- nie miałbym nic przeciwko, gdyby struktury chiralnych związków użytych w testach katalitycznych (rozdział 10), były powtórzone – ułatwiłoby to analizę zawartych tam danych.

Pojawiły się również inne wątpliwości, jak np.:

- określenie „chiralność punktowa” w pracy występuje wielokrotnie i nie jest terminem ogólnie przyjętym. Raczej skłaniałbym się do terminu bardziej odpowiadajacemu formie angielskiej i określił ten najbardziej rozpowszechniony typ chiralności, jako „chiralność centową”, chociaż to sformułowanie pewne też nie wszystkim będzie się podobało;

- w zdaniu na str. 138 napisano „...użyciem mniej usztywnionych i przeszkodzonych oksazolin (**82a** i **b**) ...” zakładam że chodziło o „mniej ... zatłoczonych oksazolin”, chociaż związek **82b** zawiera podstawnik *tert*-butylowy, więc mam pewne wątpliwości. To samo dotyczy określenia „bardziej zawadzone sterycznie substraty” – zastąpiłbym zwrotem „bardziej zatłoczone sterycznie”.

Podsumowując, mgr inż. Zuzanna Wrzeszcz w swojej pracy doktorskiej podjęła się dość ambitnego zadania, które koncentrowało się wokół syntezy nowych chiralnych *N*-tlenkowiech pochodnych pirydyny. Wymagało to niekiedy wykonania kilku różnych podejść do syntezy niektórych z opisanych układów, z uwagi na pojawiające się trudności. Uwzględnienie w opisie negatywnych wyników uważam za cenne, ponieważ pokazuje jakie są ograniczenia i możliwości w syntezie tytułowych związków. Najbardziej uniwersalne okazały się dwa podejścia wykorzystujące, jako substraty do cyklizacji *N*-tlenki iminoeterów i nitryli. W wyniku tych prac Doktorantka uzyskała pokaźną bibliotekę nowych homochiralnych azaaromatycznych *N*-tlenków, jak i innych ciekawych związków bez ugrupowania *N*-tlenkowego. Związki te zostały dobrze opisane w części eksperymentalnej i scharakteryzowane.

Część badań dotycząca syntezy nowych pochodnych azaaromatycznych i ich *N*-tlenków w mojej ocenie, wymagała największego zaangażowania czasowego, a także dobrych umiejętności eksperymentalnych i cierpliwości. Ten fragment pracy uważam również za najistotniejszy i najciekawszy oraz bardzo pomocny, np. dla chemików planujących pracę z bardziej zaawansowanymi pochodnymi zawierającymi motyw *N*-tlenku pirydyny. Testy aktywności katalitycznej były również bardzo istotnym elementem tej dysertacji, uzasadniającym wcześniejsze wysiłki Doktorantki, chociaż nie ujawniły one katalizatorów/ligandów, które zapewniałyby wysoką enancjoselektywność (powyżej 85%) połączoną z dobrą aktywnością, ale w tego typu badaniach jest to często trudno przewidywalne. Niewątpliwie przedstawione w rozprawie badania pozwoliły poszerzyć wiedzę na temat wybranych chiralnych *N*-tlenków, zarówno w obszarze sposobów otrzymywania, jak i ich właściwości chemicznych oraz zdolności katalitycznych. Moje komentarze, wątpliwości oraz dostrzeżone na ogół drobne błędy, nie mają istotnego wpływu na ocenę całości. Rozprawa została przygotowana starannie od strony edytorskiej. Pozytywnie oceniam wartość naukową dysertacji, duży wkład pracy Doktorantki i sposób przedstawienia wyników.

Uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym, i wnoszę do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie Pani mgr inż. Zuzanny Wrzeszcz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Piotr Kwiatkowski