



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Chemii



UCZELNIA
BADAWCZA

INICJATYWA DOSKONAŁOŚCI

Dr hab. Zbigniew Rafiński, prof. UMK
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Gagarina 7, 87-100 Toruń
e-mail: payudo@chem.umk.pl

Toruń, 10.09.2021

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

Przedłożona do recenzji praca doktorska Pana mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk pt. **„Synteza i transformacje chiralnych β -aminoalkoholi zawierających fragmenty pirydyny oraz 1-fenylloetyloaminy”**, została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej i Medyczej Wydziału Chemii Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem Prof. dr hab. Jacka Skarżewskiego, uznanego specjalisty w dziedzinie stereochemii i reakcji stereoróżnicujących. Praca ta koncentruje się na projektowaniu, syntezie i wykorzystaniu w wybranych modelach reakcji nowych optycznie czynnych modularnych katalizatorów, posiadających w swojej strukturze jednostki pirydyny oraz 2,2'-bipirydyny. Kluczowym aspektem zaplanowanych badań było wykorzystanie enancjomerycznie czystej 1-fenylloetyloaminy (α -PEA) w reakcji otwarcia pierścienia epoksydowego do odpowiednich chiralnych aminoalkoholi zawierających kompleksujące fragmenty. Wykorzystanie tego typu elementów strukturalnych w syntezie asymetrycznej sprawia, że pomimo istnienia znacznej liczby efektywnych chiralnych ligandów i katalizatorów zawierających w swojej strukturze motyw 1-fenylloetyloaminy,



poszukiwanie nowych, skutecznych i efektywnych układów katalitycznych zdolnych do kompleksowania jonów metali stanowi bardzo atrakcyjne i ciągle aktualne wyzwanie badawcze.

Pod względem formalnym praca ma klasyczny układ i składa się ze 167 stron ponumerowanego tekstu podzielonego na 4 zasadnicze rozdziały, w których Doktorantka przedstawia część literaturową związaną merytorycznie z treścią rozprawy (25 stron), dwustronicowy cel pracy, omówienie uzyskanych wyników wraz z dyskusją (48 stron), część eksperymentalną dotyczącą syntezy i analityki uzyskanych związków (53 strony), krótkie podsumowanie i wnioski (2 strony), dorobek naukowy Doktoranta. Bibliografia zestawiona jest na końcu części literaturowej, badań własnych oraz eksperymentalnej i obejmuje łącznie 230 pozycji literaturowych. Z przytoczonego układu wynika, że praca zredagowana została w sposób przyjęty dla tego typu rozpraw doktorskich.

Część literaturowa składa się z sześciu głównych podrozdziałów i stanowi przegląd opublikowanych dotychczas w literaturze chemicznej prac dotyczących zarówno syntezy ligandów i katalizatorów zawierających motyw strukturalny α -PEA jak i zastosowania ich w syntezie asymetrycznej. Ten wybór tematu jest ściśle związany z tematyką pracy, ponieważ właśnie α -PEA stanowi klucz do diastereoizomerycznie czystych katalizatorów/ligandów. Doktorantka szeroko omówiła aplikacje ligandów fosforowych, aminonaftolowych modyfikowanych z α -PEA w wielu asymetrycznych wariantach reakcji, np. reakcji addycji dietylocynku do nitroolefin, chalkonów, aldehydów czy przeniesienie grupy fenylowej katalizowane wobec dietylocynku i odpowiednich ligandów. Nie ograniczając się do reakcji związanych z wykorzystaniem dietylocynku, Autorka również omówiła reakcje utleniania z wykorzystaniem związków wanadu, cykloaddycji dienów czy wykorzystania pochodnych α -PEA jako chiralnych ligandów w reakcji Tsuji-Trosta. Uzupełnieniem były organokatalityczne reakcje z udziałem α -PEA oraz jego aplikacje w roli pomocnika chiralnego w syntezie diastereoselektywnej. W mojej opinii ta



część pracy to bardzo interesujący przegląd, który jest napisany w dojrzały i przemyślany sposób. Świadczy o bardzo dobrej znajomości przez doktoranta problematyki tematu. Godnym podkreślenia jest fakt rzetelnego i obszernego przedstawienia zastanego stanu wiedzy w zakresie właściwym dla tematyki realizowanej rozprawy.

Wyniki badań własnych Doktorantki zostały omówione w kolejnym rozdziale. Jest on podzielony na kilka części odnoszących się do poszczególnych zadań badawczych zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej. Doktorantka zarysowała plan badawczy, który stał się podstawą dalszych prac eksperymentalnych. Pani mgr inż. Wosińska-Hrydczuk rozpoczęła pracę od syntezy odpowiednich oksiranów zawierających jednostki pirydyny, 2,2'-bipirydyny oraz 1,10-fenatroliny. W dalszej kolejności Doktorantka w oparciu o modelową reakcję otwarcia pierścienia epoksydowego dla tlenków styrenu oraz *trans*-stilbenu wobec α -PEA z użyciem octanu cynku oraz triflanu skandu jako kwasów Lewisa, wykazała, że reakcja prowadzi do dających się rozdzielić diastereoizomerycznych produktów w stosunku 1:1. Implementacja metody na pochodne aza-aromatyczne doprowadziła do uzyskania serii diastereoizomerycznych pochodnych aminoalkoholi. Uzupełnieniem tych prac było rozszerzenie procedury o reakcje epoksydów z aminami wywodzącymi się z układów monoterpenu. Analiza widm ^1H NMR cyklicznych oksazolidonów pozwoliła ustalić konfiguracje nowo utworzonych centrów stereogenicznych. Za szczególnie wartościowy fragment tej pracy uznaję wyjaśnienie regioselektywności otwarcia pierścienia epoksydowego, drogą obliczeń DFT, które Doktorantka przeprowadziła we współpracy z prof. Boratyńskim. Tę część badań Autorka zakończyła badaniem nad wpływem nowo otrzymanych chiralnych β -aminoalkoholi na enancjoselektywność w reakcji aldolowej. Niestety dla wszystkich testowanych układów katalitycznych stereoselektywność reakcji pozostawała na dość niskim poziomie i nie przekraczała 55% ee.



W świetle tych wyników Autorka podjęła się modyfikacji wcześniej uzyskanych β -aminoalkoholi decydując się na syntezę pochodnych *N*-tlenkowych. W tym miejscu nasuwa się pytanie, jakie były przesłanki do takiej modyfikacji? Autorka ponownie zastosowała tę samą procedurę otwarcia pierścienia epoksydowego wobec triflanu skandu jako kwasu Lewisa. Niemniej jednak, otrzymane diastereoizomery nie udało się rozdzielić i dalsze prace w tym kierunku zaprzestano. Szkoda, że Doktorantka nie spróbowała wykonać syntezy epoksydów drogą enancjoselektywną. Asymetryczne utlenienie wiązania podwójnego do epoksydów jest znane już od dawna. Autorka mogłaby uniknąć w ten sposób żmudnego rozdzielania obu form diastereoizomerycznych. Oczekiwałbym w tym miejscu komentarza.

Logiczną kontynuacją prowadzonych badań były dalsze transformacje β -aminoalkoholi, które zostały przekształcone wicynalne diaminy na drodze reakcji Mitsunobu poprzez pośrednie azyrydyny, otwarciem pierścienia azyrydynowego kwasem azotowodorowym i redukcji azydku metodą Staudingera. Interesującym elementem prowadzonych prac były badania strukturalne wybranych trójpodstawionych azyrydyn za pomocą eksperymentów NMR jak i DFT. 1,2,3-Trójpodstawione azyrydyny występowały w postaci dających się zaobserwować *N*-epimerów. W celu rozbudowania palety wicynalnych diamin o różne regioizomery, Doktorantka wykorzystała podejście oparte o przekształcenia β -aminoalkoholi w cykliczne sulfoamidy, regio- i stereoselektywnym otwarciu pierścienia wobec azydku sodu oraz redukcji do funkcji aminowej. Godnym podkreślenia jest również fakt, że Doktorantka wykazała się kreatywnością i pomysłowością syntetyczną modyfikując w prosty sposób diaminy w pochodne mocznikowe oraz zasady Schiffa. To znacząco poszerzyło bibliotekę uzyskanych ligandów.



Nie ograniczając się do wicynalnych diamin i transformacji wokół nich, Doktoranta przekształciła β -aminoalkohole w odpowiednie enancjomeryczne tioetery oraz selenoetery.

Otrzymane pochodne zostały wykorzystane w modelowej reakcji aldolowej, a dodatkowo odpowiednie aldiminy oraz pochodne tioeterowe i selenoeterowe zostały przebadane w reakcji Tsuji-Trosta. Niestety, pomimo ogromnej pracy włożonej w projektowanie i syntezę pochodnych α -PEA, otrzymane ligandy były umiarkowanie efektywne i uzyskane nadmiary enancjomeryczne dla reakcji aldolowej nie przekraczały 60% ee, a dla reakcji Tsuji-Trosta 75% ee. Podsumowując uzyskane rezultaty, chciałbym podkreślić bardzo duże umiejętności eksperymentalne Doktorantki w zakresie syntezy, izolowania, a przede wszystkim analizy strukturalnej otrzymanych produktów w oparciu o wielowymiarowe widma NMR jak i metody obliczeniowe DFT.

Błędy i uchybienia natury edytorskiej są nieliczne i nie utrudniają lektury pracy, a z obowiązku recenzenta wymienię niektóre z nich:

- żargonowe określenia „do karbonylu *p*-chlorobenzaldehydu”, czy reakcje z karbonylami, które znajdują się odpowiednio na stronach 16 i 19

- strona 19, pojawia się sformułowanie „aromatycznych ketonów alkilowych”

-strona 23, niezbyt poprawne sformułowanie „*S,S* epoksy alkoholu”

-strona 26, *p*-nirobenzaldehydem – powinno być *p*-nitrobenzaldehydem, czy określenie *anty*, powinno być *anti*.

-strona 27, Schemat 23. „Użycie Organokatalizatorów...” Organokatalizatorów nie jest nazwą własną stąd też powinno być pisane z małej litery

-strona 31, „Reakcja octano-aldolowa” – nie spotkałem się z takim sformułowaniem zaprezentowanego wariantu reakcji.

-strona 66, moje wątpliwości budzi określenie stwierdzenie, że ze związku (1*S*,1'*S*)-**20** otrzymano mieszaninę obu epimerów (1*R*,1'*S*)-**47** i (1*S*,1'*S*)-**47**. Po pierwsze



stereochemia dla obu tych produktów jest taka sama (błędny zapis dla (1*S*,1'*S*)-**47**), a co istotniejsze mamy w tym przypadku do czynienia z regioizomerami (Schemat 15). Zatem nie może być tu mowy o epimerach.

Pozostałe błędy literowe zazaczyłem w pracy, a których nie wymieniam, gdyż nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną wartości pracy, a są prawdopodobnie wynikiem działania Doktorantki pod presją czasu.

Dorobek naukowy mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk stanowią cztery artykuły ogłoszone drukiem w czasopismach chemicznych o cyrkulacji międzynarodowej, które cechują się dobrymi współczynnikami oddziaływania *impact factor* (3 prace w *Molecules* oraz *Heteroatom Chemistry*). Ponadto, wyniki badań prezentowane były na czterech konferencjach; 3 krajowych oraz 1 międzynarodowa w formie prezentacji ustnej.

Podsumowując, wyrażam przekonanie, że przyjęty cel pracy został całkowicie zrealizowany, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny i w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną ocenianej dysertacji. W mojej ocenie przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pani mgr inż. Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk spełnia wymagania zawarte w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Stąd też, wnoszę do Rady Dyscypliny Naukowej Wydziału Chemii Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.