

CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH I MAKROMOLEKULARNYCH
POLSKA AKADEMIA NAUK
Zakład Chemii Heteroorganicznej
90-363 Łódź, Sienkiewicza 112

Tel.: (+48-42) 680-32-34

Fax: (+48-42) 684-71-26

E-mail: draj@bilbo.cbmm.lodz.pl

AKADEMIA im. Jana DŁUGOSZA

Al. Armii Krajowej 13/15, 42-200 Częstochowa

Prof. dr hab. Józef Drabowicz

Łódź 09.06.2014

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Kapłon

pt. „Synteza chiralnych związków atropoizomerycznych na drodze asymetrycznego sprzężenia krzyżowego”

Promotor: Prof. dr hab. K. Michał Pietrusiewicz

Promotor pomocniczy: dr Oleh Demchuk

Badania metodologiczne poszukujące nowych odczynników i procedur syntetycznych umożliwiających wysokowydajne syntezy substancji optycznie czynnych, a w szczególności enancjomerycznie czystych stanowią bardzo istotny fragment współczesnej syntezy organicznej. Jest to konsekwencją bardzo często obserwowanej zależności pomiędzy aktywnością biologiczną ogromnej większości występujących w naturze połączeń chemicznych jak i otrzymywanych syntetycznie leków, produktów kosmetycznych oraz wielu produktów spożywczych i absolutną konfiguracją wokół elementu chiralności, indukującego czynność optyczną w obdarzonych biologiczną aktywnością połączeniach chemicznych. W ostatnich latach zainteresowanie syntezą obdarzonych aktywnością optyczną połączeń organicznych wynika z burzliwego rozwoju badań nad zjawiskiem samoorganizacji struktur molekularnych prowadzącego do tworzenia nowych połączeń supramolekularnych wykorzystywanych coraz częściej w chemii nowych materiałów. Do tego nurtu prac metodologicznych, istotnych z punktu widzenia zadań jakie stoją aktualnie przed syntezą organiczną, należą badania opisane w recenzowanej rozprawie doktorskiej Pani mgr Katarzyny Kapłon. Stanowią one kolejny fragment uprawianej z wielkim powodzeniem w Zespole promotora i promotora pomocniczego rozprawy (Pana prof. K. Michała Pietrusiewicza i Pana dr Oleha Demczuka), tematyki związanej z wykorzystaniem w syntezie asymetrycznej wybranych

połączeń fosforoorganicznych jako ligandów zdolnych do tworzenia koordynacyjnych połączeń z solami wybranych metali.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska to liczący 180 stron wydruk komputerowy. Zachowany w nim został typowy dla rozpraw doktorskich z chemii organicznej układ trzech podstawowych części merytorycznych. Stanowią je kolejno: tekst omawiający wybrane elementy z literatury chemicznej związane z tematyką rozprawy, rozdział opisujący badania własne oraz część eksperymentalna. Te trzy merytoryczne rozdziały, podzielone formalnie na kilkadziesiąt podrozdziałów, zostały poprzedzone liczącym 7 stron druku tekstem w którym wymienione zostały kolejno:

- a) publikacje współautorstwa Doktorantki [4 opublikowane prace (2 oryginalne i 2 o charakterze przeglądowym)] i jedno opracowanie książkowe],
- b) prezentacje konferencyjne (doliczyłem się ich aż 26 - brak w tym zestawieniu informacji o charakterze poszczególnych prezentacji),
- c) granty w ramach których realizowana była oceniana rozprawa doktorska, a Doktorantka pełniła rolę „Wykonawcy” (1 grant MNiSzW oraz 1 grant NCN kierowane przez promotora pomocniczego, oraz 2 granty uczelniane kierowane przez Doktorantkę),
- d) lista skrótów wykorzystanych w tekście rozprawy

Końcowymi fragmentami wydruku komputerowego są: dwustronicowe „Podsumowanie” oraz liczący 212 pozycje spis literatury cytowanej. Liczba zacytowanych prac jest jednak znacznie większa, ponieważ wiele pozycji zawiera przynajmniej dwie publikacje)

W otwierającym niezatytułowaną „Część literaturową” rozprawy tekście określonym jako „Wprowadzenie” Doktorantka podała informacje związane z pojęciami „chiralność”, „atropoizomeria” oraz „struktura związków binaftyłowych”. Następny fragment „Części Literaturowej” stanowi mający 8 stron druku tekst omawiający wybrane zastosowania występujących w produktach naturalnych i otrzymywanych syntetycznie połączeń gdzie można wyróżnić atropoizomeryczny układ biaryłowy. Kolejne 6 stron dyskusji literaturowej poświęciła Doktorantka przedstawieniu metodologicznych podstaw otrzymywania połączeń organicznych w formie optycznie czynnej. Zilustrowała ten tekst Rys.12 który przedstawia w formie dwuramiennej tablicy (której ramiona stanowią „ synteza asymetryczna” i „ rozdział mieszanin racemicznych”) możliwe do wykorzystania procedury. Umieściła tam Doktorantka między innymi procedurę rozdziału mieszanin racemicznych którą nie da się zrealizować zdaniem recenzenta („Z wykorzystaniem kolumn z achiralnym wypełnieniem (SED)”) oraz budzącą jego ciekawość („ Rozdział przez chiralne rozpoznanie”). Pozostałe 54 strony opracowania literaturowego poświęciła Doktorantka asymetrycznej syntezie optycznie czynnych pochodnych biaryłowych. Rozpoczęła ten

fragment rozprawy omówieniem pionierskich badań Meyersa nad syntezą diastereomerycznych pochodnych binaftyłowych opartych na reakcji aromatycznego nukleofilowego podstawienia grupy alkoksylowej w 1-alkoksynaftolach funkcjonalizowanych w pozycji 2 chiralnym podstawnikiem oksazolinowym. Następnie omówiła wybrane literaturowe procedury syntezy optycznie czynnych układów biaryłowych będące asymetrycznymi wersjami katalitycznych procedur tzw. krzyżowego sprzęgania określanych powszechnie w literaturze chemicznej nazwiskami ich odkrywców. Kolejno przedyskutowała asymetryczne wersje reakcji Kumada- Tamao-Corriu, Negishi i Suzuki-Miyaura. Znaczenie ostatniej procedury zilustrowane zostało syntezami kilku najbardziej rozpowszechnionych układów binaftyłowych.

Zapoznanie się z tak przygotowaną „Częścią literaturową”, która ma w pierwszej części charakter nazbyt encyklopedyczny i zawiera podstawowe definicje które są dostępne w typowych podręcznikach akademickich (co jest jednocześnie wadą i zaletą) pozwala na stwierdzenie, że Doktorantka jest dobrze zapoznana z literaturę przedmiotu i na bieżąco ją śledzi, a po lekturze całej rozprawy na wyrażenie opinii, że podjęła również próby realizacji badań odpowiadających najnowszym trendom literaturowym z zakresu poszukiwań najskuteczniejszych asymetrycznych wersji reakcji sprzęgania krzyżowego pozwalających na tworzenie układów o chiralności osiowej. jako wynik tworzenia nowego wiązania węgiel –węgiel.

Tej tematyce poświęcone są badania własne Autorki. Zostały one opisane na kolejnych 58 stronach. Tekst ten, zaopatrzony we własne „ Wprowadzenie” został podzielony na 3 fragmenty (bez formalnego rozdziału) poprzedzone tekstem omawiającym „Cel badań. Pierwszy fragment omawia wyniki badań nad wykorzystaniem szerokiej palety sprawdzonych ligandów fosfinowych w reakcji Suzuki-Miyaura. Badając szeroko warunki reakcji [rozpuszczalnik, temperatury, prekatalizator, zasada, ogrzewanie mikrofalowe, dodatek surfaktanta (w reakcjach prowadzonych w wodzie)] a przede wszystkim wpływ użytego liganda fosfinowego w szeregu modelowych ‘trudnych’ reakcji sprzęgania, Doktorantka opracowała optymalne warunki reakcji i wyłoniła najkorzystniejsze ligandy fosfinowe, które pozwoliły na uzyskanie wysokich wydajności chemicznych oraz możliwie wysokich nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych związków biaryłowych. Spośród szerokiej palety sprawdzonych ligandów najlepsze dla osiągnięcia takich celów okazały się ligandy oznaczane w rozprawie jako *Sym-Phos* i (*S*)-*BisNap-Phos* opracowane i zsyntezowane samodzielnie w zespole Promptora. Wyniki zrealizowanych badań pozwoliły między innymi zademonstrować po raz pierwszy, że monofosfinowe, biaryłowe, *C,P*-chelatujące ligandy umożliwiają osiągnięcie maksymalnego do dziś poziomu indukcji asymetrycznej praktycznie we wszystkich badanych przypadkach. Eksperymenty o charakterze syntetycznym uzupełnione zostały teoretycznymi obliczeniami nad energią aktywacji procesu racemizacji połączeń biaryłowych Ich

wynikiem było opracowanie procedury obliczeniowej pozwalającej na określenie bariery racemizacji dowolnego związku atropoizomerycznego. Zamykającym ten fragment rozprawy jest podrozdział omawiający modelowe wykorzystanie otrzymanych związków biarylowych. Opisane w nim zostały syntezy wybranych nieracemicznych pochodnych binaftyli o istotnym znaczeniu syntetycznym.

Część eksperymentalna rozprawy to 16-stronicowy zestaw podstawowych procedur syntetycznych i charakterystyki spektralno-analitycznej otrzymanych po raz pierwszy związków biarylowych oraz procedury syntetyczne wykorzystane do otrzymania opisanych już w literaturze substratów.

Osiągnięte przez Doktorantkę wyniki zostały przedstawione w sposób wyczerpujący w poprzedzającym „Część eksperymentalną” „Podsumowaniu. Ten niespełna dwustronicowy tekst obrazuje w 6 punktach oryginalność syntetycznego segmentu rozprawy oraz zrealizowanych obliczeń.

Oceniana praca doktorska została zredagowana w sposób bardzo czytelny i klarownie pokazuje osiągnięte wyniki prac eksperymentalnych i wykonanych obliczeń. Na bardzo wysoką ocenę zasługuje również jej strona edytorska. Lektura rozprawy nasunęła mi bardzo nieliczne uwagi merytoryczne. Mam również pewne uwagi o charakterze redakcyjnym. Korzystając z obowiązku i przywileju recenzenta wspominam o nich poniżej. Pierwsza uwaga o charakterze merytorycznym odnosi się do Schematu 4 (str. 29). Przedstawiona na nim synteza chiralnych alkoholi nie jest oparta na enzymatycznym rozdziale racemicznego drugorzędowego karbinolu ale jest chyba oparta na asymetrycznej redukcji ketonu **37**. Wątpliwości merytoryczne budzi również u mnie używanie określeń „podstawienie aromatyczne (str. 31)” (powinno się określić charakter takiego podstawienia) i energia racemizacji (poprawniej chyba „energia aktywacji racemizacji”. Miło było znaleźć w pracy (str. 25) odsyłacz do własnej publikacji omawiającej izolację próbek optycznie czynnego tlenku selenuranu w wyniku spontanicznej krystalizacji mieszaniny racemicznej. Ale merytoryczne wątpliwości budzi powiązanie jego chiralności z typową atropoizomerią. Jest to bowiem przykład chiralności struktur o geometrii dwupiramidy trygonalnej. Muszę tu dodać, że wymieniając na wstępie opracowania literaturowego typy chiralności Doktorantka nie wspomniała o istnieniu tej chiralności. Mam wątpliwości merytoryczne co do możliwości wykorzystania pomiarów dyspersji skręcalności właściwej do oznaczania czystości optycznej związku wykazującego czynność optyczną oraz nazwania bromku arylowego **48** związkiem Grignarda oraz określenie chlorek kamforosulfonylu (str 27). Merytoryczne niepoprawne są również określenia „estrów aminowych (Str 18)” oraz 1,1'-bifenylu (Str 13) oraz pojęcia „ samodysproporcjonacja enancjomerów (SDE).. Poprawniej można to zjawisko nazwać „samoróżnicowaniem enancjomerów”.

Nieliczne uwagi o charakterze redakcyjno-jezykowym odnoszą się głównie do kolokwialności określeń typu: “ Asymetryczne sprzężanie krzyżowe”, “ Asymetryczna reakcja Negishi(Suzuki-Miyaura) bo sprzężanie lub reakcję można prowadzić w warunkach “asymetrycznych”.

Te uwagi dotyczące nieścisłości o charakterze merytorycznym i redakcyjno- jezykowym nie mogą wpłynąć na pozytywną ocenę rozprawy. Jej lektura dowodzi, że postawione zadania badawcze związane z pracami eksperymentalnymi z zakresu syntezy organicznej zostały w pełni zrealizowane. Realizacja planowanych badań oraz redakcja rozprawy dowodzą, że jej Autorka jest wszechstronnie wykształconym chemikiem-organikiem, zdolnym do samodzielnej realizacji złożonych programów z zakresu syntezy organicznej, określania struktury nowych połączeń przy wykorzystaniu dostępnych technik spektralno-analitycznych i obliczeń teoretycznych oraz bardzo umiejętnej prezentacji otrzymanych wyników. W świetle tej oceny stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom doktorskim przez paragraf 6.4 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22 września 2011 r. (Dz.U Nr. 204 poz. 1200 z dnia 22.09.2011) i wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie o dopuszczenie jej Autorki Pani mgr Katarzyny Kapłon do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponieważ opisane w niej wyniki zostały już częściowo opublikowane w formie czterech publikacji [prace oryginalne w *Current Chemistry Letters*, 2014 i *ISNR Organic Chemistry* (2011 r) oraz prace przeglądowe w *Pure and Applied Chemistry* (2011) i *Chemik* (2013)] i omawiane w formie 26 prezentacji konferencyjnych rozważenie możliwości uznania recenzowanej rozprawy za wyróżniającą się pracę doktorską jest w pełni zasadne.

