



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Anety Wróblewskiej p.t.
„Nowe zastosowania pochodnych L-proliny do syntez optycznie czynnych związków
poliheterocyklicznych”
przedstawiona Radzie Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiej w celu
uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Anety Wróblewskiej została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem prof. dr. hab. Grzegorza Mlostonia, którego bogate zainteresowania naukowe koncentrują się między innymi wokół chemii związków heteroorganicznych. Jest ona poświęcona wykorzystaniu L-proliny jako użytecznego bloku budulcowego w syntezie nowych, optycznie czynnych związków poliheterocyklicznych zawierających pierścień pirolidyny. Wyjątkowe znaczenie biologicznie aktywnych pochodnych pirolidyny w chemii medycznej, technologii środków ochrony roślin oraz dziedzinach pokrewnych sprawia, że mimo wielu z powodzeniem stosowanych metod ich otrzymywania poszukiwanie nowych, coraz efektywniejszych i bardziej ogólnych strategii ich syntezy stanowi uzasadnione i ciągle aktualne wyzwanie naukowe. Dlatego też podjęcie przez Doktorantkę badań ulokowanych w tym obszarze badawczym uważam za w pełni uzasadnione i ważne z punktu widzenia poznawczego.

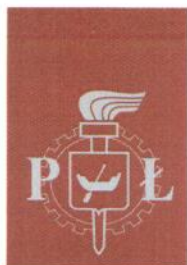
Rozprawę doktorską mgr Wróblewskiej stanowi opatrzone komentarzem monotematyczny cykl sześciu publikacji ogłoszonych drukiem w czasopismach chemicznych o zasięgu międzynarodowym, które charakteryzują się dobrymi współczynnikami oddziaływania IF (sumaryczny IF wszystkich prac wynosi 11,482). Odmienne od klasycznego podejście do przygotowania rozprawy doktorskiej było możliwe dzięki opublikowaniu wszystkich wyników badań Doktorantki. Na przygotowaną rozprawę składa się streszczenie (w języku polskim i angielskim), krótki wstęp, cel i zakres pracy oraz omówienie wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Całość uzupełniają podsumowanie, życiorys oraz przebieg pracy naukowej Doktorantki i fragment poświęcony jej działalności naukowej i organizacyjnej. Do pracy zostały dołączone wydruki wszystkich publikacji oraz oświadczenia współautorów nie pozostawiające wątpliwości co do wiodącego wkładu Doktorantki w powstanie prac będących podstawą niniejszej rozprawy.

Liczący sześć stron wstęp Doktorantka poświęciła prolinie oraz jej znaczeniu jako chiralny blok budulcowy dający dostęp do wielu użytecznych dla syntezy asymetrycznej organokatalizatorów i ligandów opartych o pierścień pirolidyny. Ten fragment pracy omawia również wybrane pochodne proliny, kluczowe z punktu widzenia celu i zakresu badań recenzowanej rozprawy doktorskiej, takie jak prolinamina, azydek proliny oraz prolinol. W każdym przypadku studium nad syntezą tych pochodnych proliny towarzyszy fragment dotyczący ich zastosowań w syntezie asymetrycznej. W tej części opracowania nie udało się Doktorantce uniknąć kilku określeń lub zdań, które są niepoprawne lub



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax. 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





zredagowane w sposób za mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam niektóre z nich:

- „kataliza enaminowa” oraz „kataliza iminiowa” (strona 10) - określenie te nie są poprawne ponieważ ani enamina ani jon iminiowy nie pełnią roli katalizatorów w odpowiednich cyklach katalitycznych. Są one jedynie kluczowymi, reaktywnymi związkami pośrednimi. Dlatego też określenia „aktywacja enaminowa” oraz „aktywacja iminiowa” byłyby poprawniejsze w tym przypadku.
- „enantjoselektywność otrzymanych produktów” (strona 11) – enantjoselektywność jest właściwością reakcji chemicznej. Dlatego też ten termin nie może być stosowany w odniesieniu do produktów danej przemiany.
- „ważnym aspektem katalizy asymetrycznej jest modyfikacja struktury L-proliny” (strona 12) – to zdanie jest zbyt dużym skrótem myślowym - kataliza asymetryczna jako dziedzina nauki nie zajmuje się modyfikacją struktury L-proliny (tego typu transformacje mają charakter przemian diastereoselektywnych, a nie enantjoselektywnych, które są domeną katalizy asymetrycznej).
- „zasadowa hydroliza prowadzona przy użyciu wodzianu hydrazyny” (strona 12) – w moim odczuciu jest to po prostu reakcja hydrazynolizy.
- „dobrze odchodząca grupa” (strona 12) - termin ten można było zastąpić określeniem „dobra grupa opuszczająca”.

Kolejny rozdział opracowania definiuje cel i zakres pracy. Jest nim synteza enancjomerycznie czystych związków poliheterocyklicznych zawierających pierścień pirolidyny z wykorzystaniem L-proliny jako kluczowego, chiralnego bloku budulcowego. Realizacja tak pomyślanego programu badawczego wymagała w pierwszym rzędzie właściwego doboru wywodzących się z proliny materiałów wyjściowych oraz identyfikacji kluczowych transformacji umożliwiających dostęp do docelowych produktów w sposób chemo-, regio- i stereoselektywny. Pojawiające się w tym fragmencie stwierdzenie „synteza związków poliheterocyklicznych, w których źródłem chiralności jest pierścień pirolidyny” jest trochę zbyt daleko idącym skrótem myślowym, ponieważ pierścień pirolidyny nie może być źródłem chiralności. Źródło chiralności może stanowić obecne w tym pierścieniu centrum stereogeniczne.

Kolejny fragment opracowania został poświęcony omówieniu wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Jest on podzielony na pięć części odnoszących się do poszczególnych syntez zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej. Swoje badania Doktorantka rozpoczęła od przygotowania niesymetrycznych pochodnych tiomocznika zawierających grupę aryłową na jednym z jego atomów azotu oraz podstawnik 2-pirolidynylometylowy na drugim. Aby zrealizować ten cel syntetyczny Autorka przeprowadziła syntezę całej serii aromatycznych izotiocyanianów zawierających wybrane podstawniki elektronodonorowe i elektronoakceptorowe w położeniu *para*, a następnie poddała je reakcji z *N*-Boc-L-prolinaminą. Ostatnim etapem zaprojektowanej ścieżki syntetycznej była deprotekcja atomu azotu pierścienia pirolidyny zrealizowana



w warunkach kwasowych. Szkoda, że Doktorantka nie podjęła się prób zastosowania uzyskanych związków jako bifunkcyjnych katalizatorów w stereoselektywnej addycji Michaela enolizujących aldehydów do nitroolefin. Tego typu eksperymenty mogłyby dostarczyć ciekawych informacji na temat zależności pomiędzy strukturą katalizatorów, a ich aktywnością chemiczną i stereochemiczną.

Kolejny fragment badań własnych Doktorantki dotyczył syntezy enamin wywodzących się z dicyjanofumaranów dialkilo oraz *N*-blokowanej-*L*-prolinaminy. Reakcja przebiegała w oparciu o sekwencję addycji-eliminacji w której rolę grupy opuszczającej pełnił anion cyjankowy. Bardzo eleganckim zwieńczeniem omawianych prac było wykorzystanie *N*-nieblokowanych-*L*-prolinamin co stworzyło możliwość syntezy bicyklicznych pochodnych 2-oksopiperazyny w oparciu o interesującą reaktywność tandemową. W tym kontekście warto wspomnieć, że przedstawiony na Schemacie 5 mechanizm mógłby być nieco bardziej precyzyjny i poruszać zagadnienia związane ze zdefiniowaniem mechanizmu etapu eliminacji (E2 vs. E1cb) oraz wymogami stereoelektronowymi tej reakcji. Ponadto pokazany formalizmem strzałkowym mechanizm etapu substytucji nukleofilowej przy acylowym atomie węgla (S_NAc) nie jest wystarczająco dokładny. Doktorantka postuluje bowiem reakcję substytucji nukleofilowej przy karbonylowym atomie węgla na drodze mechanizmu jednoetapowego gdzie powszechnie obowiązujący jest mechanizm dwuetapowy obejmujący etapy addycji i eliminacji. Wydaje mi się również, że używana przez Doktorantkę nazwa wykorzystywanej grupy związków „dialkilo dicyjanofumarany” nie jest poprawna. Nazewnictwo IUPAC estrów kwasów karboksylowych wymaga podania nazwy grupy alkilowej obecnej na atomie tlenu danego kwasu po nazwie kwasu karboksylowego w której końcówka „owy” została zastąpiona końcówką „an”. Dlatego też związki wykorzystywane przez Doktorantkę to „dicyjanofumarany dialkilo”.

Realizacja heterocyklizacji niepodstawionych w pozycji 2 *N*-tlenków imidazolu wywodzących się z *N*-Boc-*L*-prolinaminy stanowiła kolejny cel pracy. Został on zrealizowany w oparciu o dwuetapową sekwencję reakcji obejmującą odblokowanie pirolidynowej funkcji aminowej i następczą cyklizację indukowaną przez bezwodnik octowy. Ten etap prac prowadzący do utworzenia bardzo interesujących związków tricyklicznych uważam za niezwykle wartościowy. Doktorantka zaproponowała mechanizm przemiany, a zebrane doświadczenie wykorzystała do opracowania warunków heterocyklizacji pokrewnych *N*-tlenków imidazolu wywodzących się z β -aminoalkoholi zawierających ugrupowanie trifluorometylowe. Wyniki tych badań zostały ostatnio opublikowane w *Journal of Fluorine Chemistry* i stanowią dodatkową, istotną pozycję w dorobku naukowym Doktorantki.

Azydek *N*-Boc-*L*-proliny został wybrany jako kluczowy związek pośredni w kolejnym etapie badań poświęconych syntezie pochodnych pirolidyny zawierających dwa pierścienie heteroaromatyczne: 1,2,3-triazolu oraz imidazolu. Kluczowym etapem badań była konstrukcja pierścienia 1,2,3-triazolu przy zastosowaniu katalizowanej Cu(I) cykloaddycji Huisgena. Niezbędna do przeprowadzenia tej reakcji acetylenowa pochodna imidazolu



została przygotowana z odpowiednich niepodstawionych w pozycji 2 *N*-tlenków imidazolu w oparciu o 4-etapową sekwencję reakcji.

Ostatni fragment opracowania poświęcony został reakcji L-prolinolu z aryloglioksalami. Doktorantka ustaliła, że utworzone pierwotnie w warunkach reakcji 1,3-oksazolidyny w warunkach kwasowych ulegają przegrupowaniu dając odpowiednie α -morfolinony jako wyłączne produkty. Pewne zastrzeżenia budzi przedstawiony na Schemacie 14 (strona 27) mechanizm reakcji. Zakłada on migrację typu 1,2 ugrupowania aryłowego zachodzącą z jednoczesną ekspansją pierścienia heterocyklicznego. W warunkach reakcji tworzy się odpowiedni karbokation (struktura B). Jest to tylko jedna z możliwych struktur granicznych tego związku. Poprawniej do jego opisu byłoby wykorzystać odpowiednią hybrydę rezonansową. Ponadto również i w tym przypadku przedstawiony formalizmem strzałkowym mechanizm etapu migracji nie jest wystarczająco precyzyjny. Czy z przedstawionego zapisu należy rozumieć, że reakcja zachodzi na drodze substytucji nukleofilowej przy karbonylowym atomie węgla zgodnie z mechanizmem jednoetapowym? Nie widzę również możliwości eliminacji anionu wodorkowego w ostatnim etapie reakcji.

Literatura cytowana w przedstawionym opracowaniu obejmuje 75 pozycji. Ten element rozprawy został przygotowany bardzo starannie pod względem edytorskim i uwzględnia najważniejsze pozycje literaturowe związane z omawianymi tematami badawczymi dobrze wprowadzając czytelnika w te zagadnienia.

Warto podkreślić, że oprócz sześciu publikacji stanowiących podstawę recenzowanej rozprawy w dorobku naukowym mgr Wróblewskiej znajdują się jeszcze trzy publikacje ogłoszone drukiem w dobrych czasopismach chemicznych o zasięgu międzynarodowym oraz dwa zgłoszenia patentowe. Mgr Wróblewska aktywnie włączała się również w realizację grantów badawczych. Była Kierownikiem grantu Preludium finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki oraz wykonawcą dwóch innych projektów badawczych. Ponadto, liczne prezentacje ustne i posterowe na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych dobrze świadczą o aktywności naukowej Doktorantki.

Podsumowując, wyrażam przekonanie, że przyjęty cel pracy został całkowicie zrealizowany, a zawarte w recenzji uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wysokiej merytorycznej oceny niniejszej dysertacji. Doktorantka wykazała się dużą kreatywnością w planowaniu zadań badawczych i rozwiązywaniu napotykaných problemów. Zrealizowane prace syntetyczne i analityczne są na wysokim światowym poziomie, a przeprowadzone badania w pełnym zakresie spełniają warunek oryginalności.

W mojej opinii rozprawa doktorska mgr Anety Wróblewskiej spełnia wymagania ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz.U. z 2003r. Nr 65, poz. 595 wraz ze zmianami wprowadzonymi to tej Ustawy przez Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U RP z dnia 22 grudnia 2014 r. Poz. 1852). Dlatego też wnoszę do Rady



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht

Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań oraz bogaty dorobek publikacyjny będący podstawą recenzowanej rozprawy (pięć publikacji w czołowych czasopismach chemicznych o zasięgu międzynarodowym oraz monoautorskie opracowanie przeglądowe (tzw. *Spotlight*) dla czasopisma *Synlett*) zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Anety Wróblewskie przez Radę Naukową Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego.



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax. 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

