prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 13 grudnia 2020

Recenzja
rozprawy doktorskiej Pani mgr Anny Adamkiewicz-Ostrowskiej, zatytułowanej „Badanie stereoselektywności reakcji Mukaiyamy 2-(trimetylosiloksy)furanu z chiralnymi aldehydami w roztworach wodnych"

Przedłożona do recenzji rozprawa podsumowuje badania zrealizowane przez Doktorantkę w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach grantu PRELUDIUM, przeprowadzone pod kierunkiem naukowym Prof. dr hab. Jacka Młynarskiego posiadającego wieloletnie, ugruntowane doświadczenie w asymetrycznej syntezie związków naturalnych i wykorzystania w niej nowatorskich metod katalitycznych.

Motywem przewodnim pracy jest opracowanie metod otrzymywania szeregu wzbogaconych enancjomerycznie α-podstawionych α,β-nienasyconych γ-laktonów (2(5*H*)-furanonów - butenolidów), związków występujących naturalnie, ale też obdarzonych znaczącym potencjałem farmakologicznym.

Rozprawa przygotowana została według klasycznego schematu. Obejmuje ona 134 strony i zasadniczo podzielona jest na przegląd literaturowy, opis badań własnych i część eksperymentalną. Rozprawę kończy bibliografia licząca 173 pozycji, a zaczyna jasno sformułowany cel podejmowanych badań. Obszerny rozdział przeglądu literaturowego liczy 51 stron, a opis badań własnych 31 stron, co wskazuje na nieco odmienne niż zwykle realizowane w pracach doktorskich rozłożenie akcentów. Tym niemniej jednak przygotowane przez Doktorantkę podsumowanie bogatej wiedzy o asymetrycznej syntezie γ-butenolidów i ich pochodnych, uważam za bardzo

interesujące i rzetelne. Po oczywistym wprowadzeniu historycznym, przechodzi Autorka do omówienia podstawowych metod służących syntezie butenolidów, szczególną uwagę poświęcając metodom stereoselektywnym. Swój przegląd rozpoczęła Autorka od przytoczenia reakcji Mority-Baylisa-Hillmana, w której aktywowana olefina reaguje z elektrofilem karbonylowym, ilustrując to podejście przykładami syntez szeregu aktywnych biologicznie pochodnych. Wspomniano także o organokatalitycznej reakcji Mukaiyamy-Michaela, a także o szeregu metodach, w których istotną rolę odgrywała metateza z zamknięciem pierścienia.

Z uwagi na wiodącą tematykę pracy, wiele uwagi poświęciła następnie Doktorantka syntezie pochodnych furanu podstawionych w pozycji α, przy czym skoncentrowała się głównie na różnych wariantach reakcji aldolowej, w tym szczególnie na bezpośredniej bądź winylogowej reakcji Mukaiyamy, w której rolę komponentu enolowego pełnią enoloetery sililowe. Trafnie odnotowano użyteczność tego wariantu, bowiem jako substraty mogą być w nim użyte różne pięcioczłonowe związki heterocykliczne takie, jak furan, tiofen czy pirol, co znacząco poszerza zakres stosowalności metody. Prowadzoną dyskusję wzbogacają liczne przykłady udanych syntez związków naturalnych lub innych biologicznie aktywnych pochodnych, przy czym niejednokrotnie ta analiza jest pogłębiona rozważaniami stereochemicznymi dotyczącymi stanów przejściowych reakcji. W powyższej dyskusji nie mogło zabraknąć opisu fundamentalnych odkryć dokonanych w grupie macierzystej Doktorantki a dotyczących regioselektywności powstawania produktów α-podstawionych w pierścieniu furanowym, co stanowiło zrozumiałą inspirację podczas realizacji prac własnych.

Podsumowując moją ocenę rozdziału Wstępu Literaturowego, mogę stwierdzić, że został on przygotowany logicznie i kompetentnie, w sposób niepozostawiający wątpliwości, iż Autorka jest doskonale zorientowana we współczesnym stanie wiedzy o metodach konstrukcji różnorodnych pochodnych zawierających układ butenolidowy.

Mając zatem dobre przygotowanie merytoryczne do realizowanej pracy, przystąpiła Doktorantka do jej zasadniczej części w postaci studiów nad enancjo- i diastereoselektywną syntezą α-podstawionych pochodnych 2(5*H*)-furanonu. Pierwotnie, jako narzędzie syntetyczne wybrano katalizowaną kwasami Lewisa reakcję Mukaiyamy pomiędzy enoloetarami sililowymi i chiralnymi związkami

karbonylowymi. Korzystając z wcześniejszych obserwacji dokonanych w grupie Prof. Młynarskiego, wykorzystano korzystny wpływ niewielkiej ilości wody na diastereoselektywność procesu, umożliwiającą otrzymanie w przewadze izomeru *anti*. Do wyznaczenia konfiguracji absolutnej powstałego kluczowego związku, w bardzo elegancki sposób, wykorzystano technikę elektronowego dichroizmu kołowego, wspomaganą modelowaniem kwantowo-chemicznym. Baza substratów została następnie znacząco poszerzona o różnorodne akceptory aldolowe pozyskane z cukrów prostych – wybranych pentoz i heksoz szeregu D, a także na siloksalowe pochodne tiofenu. W rezultacie powstała obszerna grupa nowych produktów, które w wyniku starannej optymalizacji otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami chemicznymi i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Wartość dysertacji podnosi znacząco fakt wykorzystania zdobytych doświadczeń do konstrukcji prekursorów do syntezy szeregu ambitnie wyselekcjonowanych pochodnych o istotnym profilu farmakologicznym, w tym wilozyny, koronariny E, czy chinesiny C. W sumie zaprezentowano obszerny materiał doświadczalny o dużej wartości naukowej, znacząco poszerzając tym samym zestaw narzędzi syntetycznych przydatnych w konstrukcji złożonych układów o bogatej stereochemii.

Kończący zasadniczą część dysertacji zestaw danych eksperymentalnych stanowi szczegółowy opis procedur i parametrów fizykochemicznych otrzymywanych związków. Szkoda tylko, że opis ten prowadzony jest w formie bezosobowej, chociaż Doktorantka mogła podkreślić swój osobisty wkład do badań redagując tekst w pierwszej osobie. Moje drobne uwagi dotyczą też braku potwierdzenia zgodności danych fizykochemicznych otrzymanych substancji znanych z zawartymi w literaturze, a także z rezygnacji z podania dla substancji nowych danych spektrometrii mas, a w przypadku związków nieracemicznych, wartości skręcalności właściwej i temperatur topnienia dla produktów krystalicznych. Pragnę tez delikatnie zwrócić uwagę Autorce, że termin Kuglerohr (np. str. 104) nie odnosi się do nazwiska wynalazcy, a stanowi niemieckojęzyczny opis metody.

Recenzent nie ma też innych istotnych uwag do pozostałych fragmentów rozprawy, która napisana jest klarownie, kompetentnie i z dużą starannością edytorską.

Podsumowując mogę z przekonaniem stwierdzić, iż praca doktorska Pani mgr

Anny Adamkiewicz-Ostrowskiej jest dojrzałym dziełem naukowym, wnoszącym istotne, nowe elementy do stereoselektywnej syntezy butenolidów naturalnych i związków aktywnych biologicznie zawierających ten motyw strukturalny. Warto też odnotować, iż wyniki opisane w pracy zostały zawarte w dwóch publikacjach oryginalnych umieszczonych w bardzo dobrych czasopismach (*Adv. Synth. Catal.* 2019, *Eur. J. Org. Chem.* 2016), co stanowi dobitny dowód ich wysokiej wartości merytorycznej.

W podsumowaniu stwierdzam zatem, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wszelkie warunki stawiane pracom doktorskim w *Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym* z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. z 2003 r., poz. 595 z późniejszymi zmianami, tekst jednolity Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) a także w Ustawie z dnia 3 lipca 2018 r. *"Przepisy wprowadzające ustawę - prawo o szkolnictwie wyższym i nauce"*, (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669) oraz w *Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim* (Dz. U. z 2018 r. poz. 261).

Wobec tego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Pani mgr Anny Adamkiewicz-Ostrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zbigniew Czarnocki

ul. Ludwika Pasteura 1, 02-093 Warszawa
tel. 22 55 26211 (dziekanat), 22 55 26230 (administracja)
e-mail: dziekan@chem.uw.edu.pl. chemia@chem.uw.edu.pl, www.chem.uw.edu.pl