



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 16 sierpnia 2017

Recenzja
pracy doktorskiej Pani mgr Agaty Dudek, zatytułowanej
„Enancjoselektywne reakcje addycji do imin katalizowane kompleksami
cynku”

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Agaty Dudek zrealizowana została w Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. Jacka Młynarskiego.

Zarówno wysoka ranga naukowa ośrodka, w którym wykonywana była praca, jak i doświadczenie Promotora w chemii związków naturalnych, a także w katalizie i organokatalizie, pozwalają oczekiwać dobrej jakości wyników zaprezentowanych w dysertacji, co istotnie znajduje swe potwierdzenie po bliższym zapoznaniu się z rozprawą.

Koncentruje się ona wokół bardzo interesujących i aktualnych zagadnień dotyczących procesów katalitycznych wspomagających asymetryczną addycję nukleofilową do imin, wpisując się zatem doskonale w główny nurt współczesnej syntetycznej chemii organicznej, a uzyskane w toku jej realizacji rezultaty winny szybko spotkać się z pozytywną reakcją zainteresowanego środowiska.

Pod względem formalnym, tej obszernej pracy nadano klasyczny układ treści, przy czym Części Literaturowej poświęcono 42 strony, badaniom własnym 35 stron, a części eksperymentalnej 28 stron. Pracę kończy spis aż 298 pozycji cytowanej literatury, a rozpoczyna profesjonalnie skonstruowany wstęp zarysowujący założenia i cel pracy.

Część Literaturową Autorka poprzedziła wprowadzeniem omawiającym znaczenie i rolę imin w chemii organicznej, bardzo szeroko prezentując stosowane współcześnie metody ich transformacji z wykorzystaniem procesów addycji nukleofilowej. Znaczące miejsce w przeglądzie literatury znalazły następnie procesy asymetrycznej redukcji imin, jako ważnego narzędzia w syntezie chiralnych związków aminowych. Należną uwagę poświęcono w opisie

procesom hydrosililowania imin, a także reakcjom asymetrycznego przeniesienia wodoru, albowiem Autorka tym właśnie metodom słusznie przypisała nie tylko istotną rolę we współczesnej chemii organicznej, ale też dostrzegła w nich znaczący potencjał aplikacyjny i rozwojowy. Do opisu włączono także obszerną dyskusję o stosowanych współcześnie katalizatorach i organokatalizatorach, a także rozszerzono rozważania o inne procesy stereokontrolowanej addycji nukleofilowej, jak choćby o reakcje aza-Henry'ego i aza-Mannicha, oraz o katalizę chiralnymi kwasami Lewisa.

Należy z satysfakcją odnotować, że zaprezentowany przegląd literatury przedmiotu jest bardzo obszerny, kompetentny i spójnie zaprezentowany, a licznie cytowane prace dotyczą w zasadzie najistotniejszych i najnowszych doniesień. Dobór materiału uważam za optymalny, a wysoki poziom merytoryczny dyskusji doskonale ilustruje doskonałą orientację Doktorantki w uprawianej tematyce.

Nie dziwi zatem fakt, że Autorka była w stanie z powodzeniem podjąć się rozwinięcia zagadnienia syntezy asymetrycznej amin na drodze addycji nukleofilowej do imin, przy czym za cel nadrzędny wyznaczyła taką konstrukcję układu katalitycznego, aby przy zapewnieniu dobrej efektywności transferu chiralności, charakteryzował się on także wykorzystaniem prostych i dostępnych reagentów i możliwie mało toksycznego metalu.

Biorąc pod uwagę takie założenia, Doktorantka rozpoczęła studia nad hydrosililowaniem imin w obecności chiralnie modyfikowanych związków cynku. Bardzo staranna optymalizacja zarówno budowy substratu, jak i stosowanego liganda, czy źródła wodoru, a także składu rozpuszczalników doprowadziły do uzyskania bardzo dobrych wydajności i czystości enancjomerycznych produktów. Dysponując tak dobranymi parametrami, dokonano szerokiego przeglądu zakresu stosowalności układu do innych substratów, co pozwoliło na sformułowanie istotnych wniosków ogólnych stanowiących podstawę do dalszych aplikacji. Niezwykle ciekawym odkryciem było też stwierdzenie dobrej skuteczności zastosowania warunków bezrozpuszczalnikowych. Weryfikacją praktycznego zastosowania studiowanych reakcji były udane syntezy kilku wybranych leków zawierających ugrupowanie aminowe. Jest to niewątpliwie bardzo elegancki przykład efektywnej zmiany procedur, prowadzących do ważnych z farmakologicznego punktu widzenia pochodnych, aczkolwiek jedyną wątpliwością jest fakt użycia kwasu octowego w procedurze metylowania metodą Eschweilera-Clarke'a przy syntezie rywastygminy (str. 91, ale Rysunek 88 zawiera już kwas mrówkowy).

Kolejnym testowaniem skuteczności odkrytej metody była seria enancjoselektywnych reakcji nitro-Mannicha katalizowanych chiralnymi kwasami Lewisa i choć wstępne rezultaty

były w tym przypadku umiarkowane, to jednak były one wysoce stymulujące do dalszych poszukiwań. W rezultacie znużonej optymalizacji udało się Doktorantce uzyskać finalnie doskonałe wyniki, co wystawia Jej inwencji twórczej i pracowitości jak najlepsze świadectwo.

Rozprawę kończy Część Eksperymentalna, w której zgromadzono opisy ogólnych procedur syntetycznych i kompletne dane analityczne wszystkich otrzymanych nowych substratów, produktów i katalizatorów.

Ogólnie rzecz biorąc, praca sprawia bardzo korzystne wrażenie. W części literaturowej Doktorantka udowodniła doskonałego rozeznania w bieżącej literaturze tematu, a w toku realizacji swej pracy uzyskała wiele interesujących i wartościowych wyników. Stanowią one mogą dobrą podstawę do kontynuacji studiów, będąc istotnym ułatwieniem dla ich rozwinięcia.

Pod względem formalnym pracę oceniam jednoznacznie pozytywnie. Jest ona, w mojej opinii, dobrym przykładem trafnie sformułowanego i perfekcyjnie zrealizowanego, zadania badawczego, a o jej wysokiej wartości merytorycznej dobrze świadczy fakt opublikowania części wyników w postaci artykułów zamieszczonych w prestiżowych czasopismach.

Rozprawa napisana jest w sposób kompetentny, logiczny i spójny, a nadto poprawnie pod względem edytorskim, a czytelna szata graficzna czyni ją przyjazną w odbiorze. Liczne błędy literowe, które z obecne są w pracy, a których listę przekazuję Doktorantce, w niczym nie umniejszają mojej wysokiej oceny dysertacji. Nie umniejszają jej też drobne nieścisłości językowe, jak np. sformułowanie „chiralna grupa aminowa” (str. 18), czy omyłkowe nazwanie związków 52-55 substratami (Rys. 21, str. 37)

Stwierdzam zatem, że w mojej opinii dysertacja spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem składam wniosek do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie rozprawy Pani mgr Agaty Dudek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Czarnocki