prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 22 czerwca 2020

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Matyldy Stefaniak, zatytułowanej „Asymetryczna reakcja hetero Dielsa-Aldera katalizowana kompleksami cynku i żelaza – zastosowanie w syntezie kwasów ulozonowych"

Przedłożona do recenzji rozprawa została wykonana w Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w prestiżowej grupie naukowej Prof. dr hab. Jacka Młynarskiego. Celem badawczym pracy było zbadanie efektywności nowych katalizatorów w reakcjach cykloaddycji hetero Dielsa-Aldera pomiędzy glioksalanem i pirogronianem etylu a odpowiednio dobranymi dienami. Układami docelowymi były pochodne 2*H*-piranowe, co umożliwić miało dalsze transformacje do pochodnych cukrowych, np. kwasów ulozonowych. Reakcje katalizowane były chiralnymi kompleksami zawierającymi jony cynku lub żelaza, co doskonale wpisuje się we współczesne trendy chemii przyjaznej dla środowiska, a rezultaty zgromadzone przez Doktorantkę są interesujące i warte opublikowania w dobrym czasopiśmie chemicznym.

Rozprawa przygotowana przez Panią mgr Matyldę Stefaniak jest obszernym tekstem, zamieszczonym na 177 stronach, a którego konstrukcja nie odbiega od klasycznych standardów prezentacji tego typu dzieł. Istotnym elementem rozprawy jest jasno sformułowany cel badawczy, po którym następuje liczący 70 stron wstęp literaturowy. Dyskusja rezultatów badań własnych zamieszczona jest na kolejnych 30 stronach. Końcową część pracy stanowi 26-stronicowy rozdział dotyczący kwestii preparatywnych i analitycznych, a także spis 241 pozycji cytowanej literatury.

Część Literaturowa rozprawy skonstruowana została przejrzyście i logicznie. Otwiera ją ogólna charakterystyka reakcji cykloaddycji Dielsa-Aldera wzbogacona o omówienie procesów stereokontrolowanych. Należne miejsce znalazły także reakcje

prowadzące do pierścieni *N* i *O*-heterocyklicznych. Szczegółowej dyskusji poddano kwestie mechanistyczne, w tym geometrię stanów przejściowych reakcji, co znacząco ułatwia zrozumienie roli chelatowania i czynników stereoelektronowych w transferze chiralności w procesach syntezy asymetrycznej. Za bardzo wartościowe uważam zilustrowanie potencjału aplikacyjnego stereokontrolowanej reakcji hetero Dielsa-Aldera przytoczeniem syntez szeregu skomplikowanych i ważnych związków naturalnych. Było to dobrym wprowadzeniem do kolejnego fragmentu dysertacji poświęconemu biosyntezie, charakterystyce i znaczeniu kwasów ulozonowych i sjalowych, które stanowią istotny motyw rozprawy. Doktorantka umiejętnie wplotła do dyskusji kwestie znaczenia biosyntetycznego szlaków kwasu szikimowego i choryzmowego, kluczowych w konstrukcji szeregu pochodnych aromatycznych, w tym aminokwasów. Ważnym elementem dalszej dyskusji było omówienie metod syntetycznych w grupie kwasów ulozonowych. Szczególny nacisk położony został na metody chemiczne i szereg wiodących metodologii syntetycznych zostało w tekście omówionych. Nie pominięto oczywiście dokonań grupy Profesora Młynarskiego, który w tej dziedzinie zaproponował już wiele efektywnych metod zarówno katalitycznych, jak i organokatalitycznych. Te i większość innych przykładów literaturowych została bardzo szczegółowo omówiona z uwzględnieniem mechanizmów kluczowych reakcji, a nawet z podaniem tabel ilustrujących optymalizację warunków poszczególnych reakcji, co wydaje się jednak przesadną skrupulatnością. Podobnie, moim zdaniem, rzecz się ma z dyskusją dotyczącą konfiguracji na poszczególnych centrach stereogenicznych na podstawie analizy stałych sprzężenia w widmach NMR (np. str. 85).

Ogólnie jednak moja ocena Części Literaturowej jest zdecydowanie pozytywna. Materiał został logicznie i spójnie zaprezentowany, a Doktorantka dokonała kompletnego opisu najważniejszych z punktu widzenia rozprawy przykładów osiągnięć innych badaczy. Należy też docenić wnikliwą dyskusję dotyczącą mechanizmów kluczowych reakcji, przekonująco ilustrowaną stereochemią stanów przejściowych. Omawiany rozdział został na ogół klarownie skonstruowany, aczkolwiek można w nim bez trudu znaleźć szereg niezręczności językowych lub błędów literowych. Z obowiązku recenzenta przytoczyć tu można dla przykładu kilka z nich. I tak, na stronie 21 reguły Woodwarda-Hoffmana nazwane zostały zasadami, a orbitale graniczne frontowymi, co w istocie nie jest błędne, ale odbiega od powszechnie stosowanego nazewnictwa. Na kolejnej stronie nieprawidłowo podano nazwisko Prof. Davida A. Evansa, twórcy metod katalitycznych opartych o chiralne oksazolidynony. Podobnie, pomyłka w pisowni nazwiska dotyczy zasad Schiffa (str. 27) i modelu Felkina-Ahna (str. 44). Należy też zauważyć, że tytan i cyrkon nie są

metalami ziem rzadkich.

Następująca kolejno część rozprawy dotyczy opisu badań własnych Kandydatki, przy czym dyskusja rozpoczyna się od prób enancjoselektywnych reakcji dienu Danishefsky'ego z glioksalanami i pirogronianami. Jony cynku i żelaza pełniły rolę katalizatorów, a ligandami były pochodne bis(oksazoliny) i pirydynobis(oksazoliny). Wydajności tych starannie zoptymalizowanych reakcji okazały się dobre, a efektywność transferu chiralności bardzo zachęcająca (>90% ee). Z uznaniem należy stwierdzić, że pozytywne rezultaty prób wstępnych zostały następnie elegancko zastosowane do syntezy na większą skalę estru kwasu *2H*-piranowego, który po kilku etapach przeprowadzono w pochodną kwasu 3-deoksy-D-*erytro*-heks-2-ulozonowego. Z kolei, prekursor kwasu 3-deoksy-D-*arabino*-hept-2-ulozonowego otrzymany został w reakcji prochiralnego dienu z glioksalanem etylu, a jego stereochemia ustalona została na drodze eksperymentów 2D NMR. Finalnie, do przemian zastosowano dieny chiralne, czego rezultatem było otrzymanie prekursorów kwasów 3-deoksy-D-*manno*-okt-2-ulozonowego i 3-deoksy-D-*glicero*-D-*galakto*-non-2-ulozonowego. Warto odnotować, iż zaobserwowano w tych przemianach odwróconą stereoselektywność w porównaniu do doniesień literaturowych w podobnych przemianach przy zastosowaniu innych katalizatorów. Wszystkie opisane powyżej osiągnięcia Doktorantki znacząco poszerzają zestaw narzędzi syntetycznych przydatnych w syntezach kwasów ulozonowych i ich analogów. Przede wszystkim zaś, udowadniają możliwość efektywnego wykorzystania jonów cynku i żelaza jako katalizatorów nieobciążających dla środowiska.

Dysertację kończy obszerna część eksperymentalna, w której zawarto przepisy preparatywne i dane analizy fizykochemicznej wspominanych w pracy związków. Sposób opisu jest całkowicie zgodny z wysokimi standardami obowiązującymi w grupie macierzystej Doktorantki. W kilku miejscach tylko zabrakło wartości temperatur topnienia dla substancji stałych i skręcalności właściwej dla pochodnych nieracemicznych. Zaskakująco wysoka jest stała sprzężenia (2,94 d, J=174,1 Hz) w widmie protonowym NMR związku oznaczonego jako 2.46 (str. 141).

Zarówno jednak powyższe, jak i wcześniej wymienione drobne uwagi w niczym nie umniejszają mojej wysokiej oceny dysertacji. Stanowi ona rzetelne i kompletne dzieło naukowe, dobrze ilustrujące umiejętność postawienia ambitnego zadania badawczego i jego efektywnej realizacji.

W podsumowaniu stwierdzam zatem, że przedstawiona mi do oceny rozprawa wyczerpująco spełnia 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 Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie Pani mgr Matyldy Stefaniak 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