



# Politechnika Wroclawska

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska, prof. uczelni  
Wydział Chemiczny  
Politechniki Wroclawskiej  
Wybrzeże Wyspiańskiego 27  
50 370 Wrocław  
tel. 71 320 2410  
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl

Wrocław, 6 sierpnia 2019 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Jacka Chrzanowskiego, zatytułowanej  
„Nowe chiralne związki heteroorganiczne jako ligandy i/lub katalizatory organiczne:  
otrzymywanie, badania strukturalne oraz wybrane zastosowania syntetyczne”,  
wykonanej w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych  
Polskiej Akademii Nauk w Łodzi**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została wykonana pod kierunkiem prof. dr. hab. Józefa Drabowicza, promotorem pomocniczym była dr Dorota Krasowska. Tematyka doktoratu, a więc synteza chiralnych połączeń heteroorganicznych i ich zastosowanie w syntezie asymetrycznej, ma w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi długą tradycję, a wartościowe dokonania tutejszych grup badawczych zyskały międzynarodowe uznanie. Mimo niewątpliwych postępów, jakie dokonały się w tym obszarze w ciągu ostatnich dziesięcioleci, nadal poszukiwane są drogi do poprawienia efektywności procesów, co umożliwi wysoce stereoselektywną syntezę związków o określonej stereochemii i (warunkowanej nią) istotnej aktywności biologicznej – przede wszystkim farmaceutyków. Pożądane są wszelkie modyfikacje, pozwalające na zmniejszenie liczby kroków syntetycznych, redukcję kosztów czy zmniejszenie uciążliwości do środowiska (to już nie moda, to konieczność!). Praca mgr. Jacka Chrzanowskiego wpisuje się w nurt tych ważnych poszukiwań.

Forma dysertacji odbiega nieco od klasycznego schematu. Praca dzieli się na trzy zasadnicze części, z których każda opatrzona jest we własny wstęp teoretyczny i opis badań własnych. Łączy je – poza osobą autora – fakt, że dotyczą chiralnych związków heteroorganicznych, które mogą pełnić rolę nośników chiralności (ligandów lub katalizatorów) w reakcjach stereoselektywnych. Tekst liczącej 177 stron rozprawy rozpoczyna zwięzłe określenie celu, jaki postawił sobie mgr Jacek Chrzanowski – stanowiła go właśnie synteza takich połączeń, zawierających jako stereogeniczne centrum atom węgla, siarki lub fosforu, a także przeprowadzenie testów katalitycznych z ich udziałem. Pierwszą,



najmniej liczną grupę opisywanych związków stanowiły enancjomerycznie czyste tiomoczniki, zawierające jedno lub dwa centra stereogeniczne, otrzymane z izotiocyjanianów i (S)-1-(2-pirydylo)etyloaminy. Najistotniejszym elementem nowości naukowej było opracowanie przez Autora uproszczonej procedury otrzymywania obu stereoizomerów tej aminy, a także jej (3-pirydylo)-podstawionego izomeru. Zsyntezowane w czterech syntetycznych krokach racematy zostały rozdzielone w wyniku jednokrotnej krystalizacji w postaci soli z kwasem L-(+)-winowym; kluczem był odpowiedni dobór mieszaniny rozpuszczalników. Co prawda pochodne tiomocznikowe nie sprawdziły się jako katalizatory w reakcjach addycji dietylocynku do benzaldehydu i kondensacji aldolowej, ale lepsza dostępność syntetyczna chiralnych amin zawierających zdolny do koordynacji fragment pirydylowy powinna w przyszłości skutkować ich szerszym wykorzystaniem, podobnie jak to ma miejsce w przypadku 1-fenylotyloaminy.

Większą zdolność do indukcji chiralności w reakcjach katalitycznych wykazały związki z kolejnej grupy: sulfotlenki zawierające w swojej strukturze jedną lub dwie reszty prolinolu. Punktem wyjścia do ich syntezy był sulfotlenek bis(2-hydroksymetylofenylowy), otrzymany przez Autora w trzyetapowej syntezie. Nowe ligandy o dwóch centrach stereogenicznych oraz 4-5 atomach donorowych zostały następnie przetestowane w addycji dietylocynku do benzaldehydu, w reakcji aldolowej i w reakcji Mannicha – wszystkie one przebiegały z wysoką stereoselektywnością. Rodzinę chiralnych bądź prochiralnych układów zawierających ugrupowanie sulfinyłowe wzbogacił Doktorant o tricykliczne S-tlenki tiazocyny, te jednak okazały się mniej skuteczne w roli źródeł chiralności w katalizowanych procesach.

Trzecia część dysertacji poświęcona jest chiralnym związkom fosforoorganicznym, przede wszystkim tlenkom trzeciorzędowych, sterycznie zatłoczonych, arylo*tert*-butylofenylofosfin, otrzymanym w reakcji krzyżowego sprzęgania. Część z nich zawierała dodatkowe grupy funkcyjne i centra stereogeniczne. Pochodne anilinowe mgr Jacek Chrzanowski wykorzystał w syntezie układów dimerycznych mostkowanych etylenodiaminą oraz anilidów, również o dodatkowych elementach chiralności i centrach donorowych. Część nowych związków przetestował Autor w reakcjach stereoselektywnych jako katalizatory (addycja dietylocynku do benzaldehydu, reakcja aldolowa) lub ligandy w katalizowanym rutenem asymetrycznym przeniesieniu wodoru. Badał też możliwość stereoselektywnego przekształcenia tlenków fosfin w odpowiednie fosfiny lub borany fosfin, a także konwersji tych ostatnich do fosfin.

Opis badań własnych kończy krótkie podsumowanie poszczególnych części. W niezwykle obszernej (80 stron!) części eksperymentalnej mgr Jacek Chrzanowski umieścił szczegółowy opis wszystkich procedur syntetycznych oraz pełną charakterystykę fizykochemiczną otrzymanych połączeń. Dysertację kończy spis literatury, liczący 125 pozycji, oraz streszczenia w językach polskim i angielskim.

Lektura dysertacji pozwala stwierdzić, że Doktorant sprawnie porusza się w obszarze stereochemii i syntezy asymetrycznej, opisując w sposób poprawny i jasny problematykę reakcji stereoselektywnych, w których można otrzymać niezwykle zróżnicowane grupy związków heteroorganicznych z użyciem różnych źródeł chiralności: substratów, chiralnych pomocników, katalizatorów (cząsteczki organiczne, kompleksy metali, enzymy). Zaopatrzony w odpowiednią wiedzę teoretyczną, mgr Jacek Chrzanowski przeprowadził wiele



eksperymentów, wykorzystujących nierzadko zaawansowane metody syntezy organicznej, niekiedy wymagających użycia specjalistycznej aparatury. Otrzymał, wyodrębnił i scharakteryzował szereg nieopisanych wcześniej w literaturze związków chemicznych, w większości przypadków w postaci czystej enancjomerycznie, a w kilku przypadkach udoskonalił procedury, prowadzące do uzyskania związków znanych, użytecznych w syntezie. W analizie tych połączeń wykorzystał w sposób kompetentny szereg metod analitycznych, takich jak spektroskopia NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ), spektrometria mas czy techniki specyficzne dla pracy ze związkami chiralnymi, takie jak polarymetria, określanie składu enancjomerycznego przy pomocy wysokosprawnej chromatografii cieczowej z użyciem chiralnego wypełnienia lub pomiary NMR z dodatkiem odczynników stereoróżnicujących.

Materiał pracy doktorskiej został opracowany w sposób staranny. Opisowi poszczególnych reakcji towarzyszą czytelne schematy, w sposób poprawny i jednoznaczny przedstawiający stereochemię wszystkich reagentów. Wyniki serii eksperymentów Autor zestawiał w postaci odpowiednich tabel. Nieliczne są rysunki, większość z nich przedstawia struktury rentgenowskie związków scharakteryzowanych metodami dyfrakcyjnymi. Rozprawa napisana jest poprawną polszczyzną, a narracja w poszczególnych rozdziałach prowadzona w sposób logiczny i uporządkowany. Stosunkowo niewiele jest błędów i nieprecyzyjnych bądź niezręcznych sformułowań („Katalizatory okazały się niezbyt nieskuteczne.”, str. 19, „centrum stereogeności”, str 37, „związane z szeroką aplikacyjnością tego typu układach”, str. 53). Wydaje się też, że zniknął fragment zdania na granicy stron 47 i 48. Na stronie 87 TMS został nazwany trimetylosilanem. Tego typu pomyłki są rzadkie i nie utrudniają lektury pracy. W jej trakcie nasunęło mi się natomiast kilka uwag i pytań, które pozwolę sobie wymienić:

1. Brak spisu skrótów stosowanych w pracy.
2. Wydajności, a niekiedy nadmiary enancjomeryczne podawane są (zwłaszcza w schematach) z różną dokładnością.
3. W opisie metod stereoselektywnej syntezy sulfotlenków na drodze utleniania prochiralnych sulfidów (str. 25) Autor ograniczył metody katalityczne do – niewątpliwie ważnych – procedur Kagana i Modeny wykorzystujących kompleksy tytanu, pominał natomiast kompleksy innych metali i metody organokatalityczne.
4. Na stronie 34 pod numerami **90a-i** kryją się związki o bardzo zróżnicowanej strukturze, z pewnością byłoby użyć odrębnych numerów (swoją drogą, **90a** i **90b** powinny być raczej oznaczone (*S*)-**2** i (*R*)-**2**). Nie jest też oczywiste, jak wygląda związek **91j**.
5. Na stronie 43 Autor ogranicza dyskusje różnicy strukturalnej ligandów **114** i **116** do obecności lub braku centrum stereogenicznego na atomie siarki, zdając się zapominać o dodatkowej reszcie prolinolu w związkach **116**.
6. Z tekstu na stronach 47-49 zdaje się wynikać, że w żadnym wypadku nie został wydzielony produkt o strukturze azaspisrosulfuranu – czy również wówczas, gdy produkt tricykliczny powstawał z wydajnością 41% (a może wyodrębniono produkt reakcji międzycząsteczkowej)? Czy Autor próbował powtórzyć oryginalną syntezę? Dlaczego w podpisie pod Schematem 51 mowa jest o próbie otrzymania związku **117**? Nie została pokazana wprost struktura amin **121a-g**.



7. Na stronach 65-66 Autor odsyła czytelnika do Tabeli 11 i Tabeli 12, mając na myśli *de facto* tę samą tabelę – pierwszą z dwóch, które opatrzył numerem dwunastym, brak za to Tabel 10 i 11.

8. W jaki sposób została określona konfiguracja tlenków fosfin **178a-s**? Na stronie 66 Autor wspomina o analizie rentgenograficznej – wymagałoby to rozwinięcia, tymczasem brak jakichkolwiek danych (jedynie mały rysunek w części eksperymentalnej).

9. Trudno samodzielnie zinterpretować rysunki 2 i 3 (str. 69), przedstawiające widma NMR, bo niezbyt czytelne są wartości przesunięć chemicznych, a zwłaszcza integracji. Może warto byłoby w tekście skomentować, co wskazują ramki – najwyraźniej obejmują zarówno sygnały tlenu fosfina, jak i dodanego kwasu fosfinowego (nawiasem mówiąc, czy było konieczne dodawanie aż 2 równoważników kwasu?).

10. Wydaje się, że warunki reakcji aldolowej (np. opisanej na stronach 72-73) były niekoniecznie optymalne (np. dodatek kwasu czy prowadzenie reakcji w solance pozwala w niektórych przypadkach znacząco poprawić wyniki, jak pokazują chociażby prace z grupy prof. Jacka Młynarskiego). Czy przyczyną nie najlepszych wyników reakcji katalitycznych może być niestabilność konformacyjna związków **187**?

11. Czy Autor próbował zapobiec opiswanej na stronie 74 hydrolizie diiminy **188**, np. przez dodatek do układu czynnika wyłapującego wodę?

12. Na rysunku 5 (str. 76) część widocznych oddziaływań trudno zaliczyć do wiązań wodorowych.

Nie ukrywam, że moje wątpliwości budzi wybór formy rozprawy. Domyślam się, że ze względów formalnych nie było możliwe przedstawienie jej jako zbioru artykułów opatrzonego komentarzem i oświadczeniami współautorów. Jeśli zatem przyjęta została forma jednolitego dokumentu, to mimo oczywistych związków między tematyką trzech części warto byłoby, moim zdaniem, w większym stopniu zadbać o ich wyraźniejsze powiązanie. Nie sprzyja temu na pewno konstrukcja pracy, z oddzielnymi częściami literaturowymi w poszczególnych rozdziałach. Przydatne mogłyby być na przykład umieszczone w podsumowaniu zbiorcze schematy, bo przecież związki z poszczególnych grup były na przykład testowane w tych samych reakcjach katalitycznych.

Zabrakło mi też trochę planu w części dotyczącej połączeń fosforowych, w której Autor w poszczególnych rozdziałach przedstawia realizowane przez siebie zadania, do pewnego stopnia autonomiczne. Przydałoby się szersze wprowadzenie pokazujące wyraźniej zamierzenia Doktoranta.

Uwagi te mają charakter dyskusyjny i nie umniejszają mojej wysokiej oceny rozprawy. Zwraca uwagę różnorodność zagadnień z obszaru syntezy asymetrycznej, jakimi się zajmował (tylko część z nich znalazła rozwinięcie w pracy doktorskiej). Otrzymał w postaci czystych enancjomerów szereg chiralnych związków zawierających kilka centrów donorowych, zdolnych do koordynacji jonów metali, ale i do oddziaływań niekowalencyjnych istotnych w wiązaniu substratów w reakcjach katalitycznych. Część uzyskanych związków – przede wszystkim sulfotlenki zawierające prolinol – wykazała już swoją skuteczność w reakcjach modelowych, inne być może okażą się interesujące w toku dalszych badań. Sam Autor zresztą podkreśla, że część prac, np. dotyczących katalizatorów typu Grubbsa/Hoveydy, nie została ukończona.



Warto podkreślić solidny, biorąc pod uwagę etap rozwoju naukowego, dorobek naukowy Doktoranta, współautora 10 prac oryginalnych i przeglądowych w dobrych czasopismach z lat 2015-2019 (bezsukcesyjnie próbowałam znaleźć jakiś klucz, według którego Autor uporządkował te publikacje w umieszczonym na początku dysertacji spisie). Wyniki badań były również przedmiotem zgłoszenia patentowego oraz licznych wystąpień konferencyjnych.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji praca doktorska spełnia zarówno zwyczajowe, jak i ustawowe wymagania stawiane tego typu opracowaniom. W związku wnioskuje o dopuszczenie mgr. Jacka Chrzanowskiego do publicznej obrony.

E. Węsiak