



# 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, 10 sierpnia 2022 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marty Ćwiklińskiej-Kowalskiej pt. „Asymetryczna redukcja ketonów i imin katalizowana monoterprenowymi estrami spiroborowymi”, wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod kierunkiem dr. hab. Marka Krzemińskiego, profesora UMK. Tematyka rozprawy dobrze wpisuje się w główne nurty badawcze grupy, a więc chemię związków heteroorganicznych oraz syntezę stereoselektywną. Nikogo już dziś chyba nie trzeba przekonywać, jak duże znaczenie (przede wszystkim z punktu widzenia syntezy połączeń o pożądanej aktywności biologicznej) ma umiejętność otrzymywania związków chiralnych w postaci czystej enancjomerycznie lub znacząco wzbogaconych w jedną z form. Podstawową zaletą metod katalitycznych w syntezie asymetrycznej jest użycie podstechiometrycznych ilości induktorów chiralności, które jednocześnie pełnią swoją podstawową funkcję - ułatwiają przebieg pożądanej reakcji. Mgr Marta Ćwiklińska-Kowalska podjęła się poszerzenia grupy dostępnych katalizatorów procesu redukcji prochiralnych ketonów oraz imin, wykorzystując w tym celu estry spiroborowe otrzymane z terpenów, będących cennym i stosunkowo łatwo dostępnym źródłem związków chiralnych.

Rozprawa ma tradycyjną postać monografii o typowej konstrukcji, liczącej 235 stron. Krótki wstęp wprowadza czytelnika w tematykę badań (zagadnienia te rozszerzone są następnie w części literaturowej), co pozwala za sformułowanie głównych celów rozprawy. Autorka postanowiła otrzymać serię 1,2-aminoalkoholi używając do tego odpowiednich terpenów, a następnie przekształcić je w chiralne estry spiroboranowe. Związki te miały być przetestowane w charakterze katalizatorów redukcji różnorodnych związków karbonylowych i imin, w tym również pochodnych zsyntezowanych specjalnie do tych celów.

Część teoretyczna przedstawiona na 56 stronach pokazuje, że tak postawione zadania były zarazem uzasadnione, realistyczne, a jednocześnie zawierały elementy nowości naukowej. Po krótkim opisie zastosowań typowych katalizatorów asymetrycznego

uwodornienia ketonów – chiralnych oksazaborolidyn, Autorka skupia uwagę czytelników na stosunkowo mało jeszcze poznanych estrach spiroborowych. Dość szczegółowo prezentuje publikacje dwóch grup badawczych, zarówno metody syntezy omawianych związków, jak i procedury redukcji substratów o różnorodnej budowie przeprowadzone z udziałem tych chiralnych katalizatorów. Widać dobrą orientację mgr Marty Ćwiklińskiej-Kowalskiej w literaturze przedmiotu, a wstęp w sposób właściwy przygotowuje czytelnika do dalszej lektury.

66-Stronicowy opis badań własnych Autorka rozpoczyna od przypomnienia podstawowych założeń pracy i przedstawienia w punktach zaplanowanych działań. Przed otrzymaniem właściwych katalizatorów należało najpierw zsyntezować odpowiednie 1,2-aminoalkohole z terpenów:  $\alpha$ - i  $\beta$ -pinenu oraz 3-karenu, a także trzech terpenowych dioli, każdy ze związków w kilkuetapowej procedurze. Dysponując 5 aminoalkoholami oraz 9 diolami (6 było dostępnych handlowo) można było (teoretycznie) zaplanować syntezę 45 estrów spiroborowych; wybrane 16 spośród nich mgr Marta Ćwiklińska-Kowalska otrzymała w postaci pojedynczych stereoizomerów, oczyściła i scharakteryzowała (m.in. poprzez pomiar skręcalności właściwej, widm  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{11}\text{B}$  NMR i analizę elementarną). Wykazała następnie, że obecność w strukturze katalizatora aminoalkoholu wywodzącego się z terpenu warunkuje wysoki nadmiar enancjomeryczny produktu modelowej reakcji redukcji acetofenonu i determinuje jego konfigurację absolutną. Po wytypowaniu estru dającego najlepsze wyniki (pochodna  $\beta$ -pinenu i glikolu etylenowego) Autorka zoptymalizowała warunki reakcji, a następnie przeprowadziła stereoselektywną redukcję 19 ketonów o różnorodnej budowie, uzyskując generalnie wysokie wydajności i nadmiary enancjomeryczne od wysokich (86-96%, 8 substratów) poprzez średnie (57-59%, 8 substratów) do niskich (6-13%, 3 substraty, nie pomogło zwiększenie ilości katalizatora), co zostało powiązane ze strukturą reagujących związków. Interesującym rozszerzeniem prowadzonych badań było wykorzystanie katalizatora spiroboranowego do redukcji  $\gamma$ -ketoestrów; pozwalające w jednej reakcji otrzymać (oczywiście kosztem wydajności) trzy chiralne produkty – hydroksyester, diol i lakton. Z kolei w przypadku haloketonów, w zależności od warunków reakcji, Autorka uzyskała odpowiednie halohydryny bądź epoksydy, których pierścień otwierała przy pomocy imidazolu; wyniki stereochemiczne były satysfakcjonujące.

Trudniejszym wyzwaniem okazała się redukcja imin, zsyntezowanych zresztą specjalnie przez mgr Martę Ćwiklińską-Kowalską. Najlepsze wyniki, po pracochłonnej optymalizacji warunków, udało się uzyskać dla salsolidyny (97% *ee*), jednak promotor chiralności – ester spiroborowy – musiał być zastosowany w ilościach stechiometrycznych.

Najistotniejsze wyniki rozprawy zawiera kilkustronicowe podsumowanie, po którym następuje niezwykle obszerny (87 stron!) opis procedur eksperymentalnych oraz charakterystyka otrzymanych połączeń. Rozmiary tej części dobitnie wskazują na dużą liczbę przeprowadzonych syntez (część związków została otrzymana po raz pierwszy, choć nie jest to wyraźnie podkreślone) oraz liczne próby katalityczne. Związki były rutynowo charakteryzowane przez pomiary NMR i skręcalności właściwej, a ich czystość optyczna określana na podstawie analizy chromatograficznej (GC lub HPLC z chiralną kolumną; podawanie *ee* z dokładnością trzech miejsc po przecinku wydaje się przesadą).

Opracowanie kończy spis cytowanego piśmiennictwa. Spośród 120 pozycji przeważają prace opublikowane w XXI stuleciu, tematyka jest zatem aktualna i istotna. Nie brak oczywiście bardziej klasycznych prac, przywoływanych zwłaszcza w przypadku procedur syntetycznych.

Z tekstu pracy doktorskiej wynika, że mgr Marta Ćwiklińska-Kowalska dobrze odnajduje się w obszarze syntezy organicznej, demonstrując odpowiednią wiedzę teoretyczną i znaczne umiejętności praktyczne, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie szeregu wymagających syntez, optymalizację warunków reakcji katalitycznych, rozdział i oczyszczanie produktów i ich charakterystyka, w szczególności przy pomocy techniki NMR.

Strona graficzna rozprawy nie budzi poważniejszych zastrzeżeń, nie dostrzegłam błędów w rysunkach i schematach, aczkolwiek moim zdaniem Autorka dość oszczędnie sięga po materiał ilustracyjny. Zdarzają się kilkustronicowe fragmenty tekstu, który czytałoby się lepiej, gdyby pewne myśli zobrazować graficznie, szczególnie dotyczy to podsumowania. Domyślałam się, że w wersji oryginalnej w części rysunków pojawia się kolor, na pewno jest niezbędny do interpretacji rysunku ze strony 28, mało czytelnym w monochromatycznym wydruku.

Rozprawa zorganizowana jest w logiczny sposób, a jej tekst napisany jest poprawnym językiem naukowym. Zdarzają się niezręczne sformułowania, np. kilkakrotnie użyte „najbardziej optymalny” (optymalny = najlepszy), stabilność „w warunkach powietrza i wilgoci”, „entalpia (...) była co najmniej trzy razy bardziej egzotermiczna”, „rozkład ładunku (...) nie był tak wysoki”. W 235-stronicowym tekście trudno ustrzec się błędów w pisowni (np. „ponad to” – str. 55, „choroby Alzheimera” – str. 59, „nieporządanym” – str. 108). W kwestii terminologii chemicznej trudno mi się zgodzić z nazywaniem związków **58** i **59** estrami spiroborowymi, skoro atom boru nie łączy dwóch pierścieni. Pochodne imidazolowe **139d**, **141d**, **143d** i **144d** nazywane są 1,3-azolowymi bądź 1,3-triazolowymi aminoalkoholami (str. 106) zamiast 1,3-diazolowymi. Nieco mylące jest oznaczenie związków (*S*)-**19** i (*R*)-**19** sugerujące, że są one enancjomerami, aczkolwiek w tekście poprawnie są określane jako diastereomery (nie dziwi zatem np. różnica rozpuszczalności).

Lektura rozprawy nasuwa szereg uwag i pytań, które pozwolę sobie wypunktować.

1. Zastanawiające jest, że z syntezy estrów spiroboranowych izolowany jest – na ogół z dużą wydajnością – tylko produkt zawierający jedną cząsteczkę diolu i jedną – aminoalkoholu. Można by oczekiwać, że powstaną też układy zawierające dwa jednakowe fragmenty przyłączone do atomu boru. Czy nie były obserwowane? Czy zdaniem Doktorantki takie związki byłyby interesujące jako potencjalne katalizatory?

2. Dużym wyzwaniem byłoby otrzymanie katalizatora, w którym jedynym źródłem chiralności byłby stereogeniczny atom boru – czy doświadczenie Autorki w pracy z tymi związkami sugeruje, że byłoby to możliwe?

3. W tabeli na stronie 24 zestawione są wartości względnych energii estrów spiroborowych: obliczone metodą DFT. Czy takie porównanie związków niebędących izomerami ma sens?

4. Autorka pisze ponadto na stronie 25, że wyznaczony teoretycznie rząd wiązania B-N (bliski ½ dla wszystkich badanych związków) jest zgodny z wartościami eksperymentalnymi. W innych miejscach czytamy jednak o wyjątkowej trwałości tych

związków wynikających z obecności wiązania koordynacyjnego N-B. Jaka jest zatem krotność tego wiązania?

Powyższe uwagi w znacznej części mają charakter dyskusyjny i nie umniejszają mojej wysokiej oceny rozprawy. Wynika ona przede wszystkim z otrzymania przez mgr Martę Ćwiklińską-Kowalską nieopisanych wcześniej w literaturze naukowej chiralnych związków boru, który wykazały wysoką użyteczność katalityczną w enancjoselektywnej redukcji związków karbonylowych oraz jako stechiometryczne induktory chiralności w procesie redukcji imin, w tym pochodnych o obiecującej aktywności biologicznej.

Pani Marta Ćwiklińska-Kowalska jest współautorką 6 artykułów opublikowanych w latach 2022-2021 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz jednego rozdziału w opracowaniu zbiorowym. Wyniki prowadzonych przez nią badań były kilkunastokrotnie prezentowane na konferencjach krajowych oraz na kilku międzynarodowych (m.in. EuroBoron).

Reasumując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia zarówno zwyczajowe, jak i formalne wymagania stawiane opracowaniom tego rodzaju. Wnoszę zatem o przyjęcie pracy i dopuszczenie mgr Marty Ćwiklińskiej-Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

