

Łódź, 30.VIII.2022



UNIVERSYTET ŁÓDZKI
KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ I STOSOWANEJ
ul. Tamka 12, 91-403 Łódź
tel. 42 635 51 62

Dr hab. Michał Rachwański, Prof. UŁ
Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
Ul. Tamka 12, 91-403 Łódź

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ
***Asymetryczna redukcja ketonów i imin katalizowana monoterpenowymi
estrami spiroborowymi***

złożonej przez mgr Martę **Ćwiklińską-Kowalską** w celu uzyskania
stopnia naukowego doktora nauk chemicznych

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zawiera wyniki eksperymentalnych prac badawczych Pani mgr Marty **Ćwiklińskiej-Kowalskiej** wykonanych w Katedrze Chemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod opieką naukową dra hab. Marka Krzemińskiego, profesora UMK jako Promotora. Niniejsza rozprawa koncentruje się na poszukiwaniu i optymalizacji metod syntezy chiralnych estrów spiroborowych, pochodnych 1,2-aminoalkoholi wywodzących się między innymi z α - i β -pinenu i 3-karenu, a także na badaniu ich aktywności katalitycznej w asymetrycznych reakcjach redukcji ketonów, ketoestrów, ketoamidów oraz imin. Synteza chiralnych układów terpenowych oraz ich zastosowanie w katalizie asymetrycznej od wielu lat stanowi kierunek badań prowadzonych z dużym powodzeniem w grupie naukowej dra hab. Marka

Krzemińskiego, prof. UMK. Tematyka recenzowanej pracy w znacznej mierze wpisuje się w ten ogólny kierunek badawczy.

Recenzowana praca obejmuje 235 stron maszynopisu, podzielonego zgodnie z przyjętymi zwyczajami na trzy podstawowe rozdziały: część literaturową (56 stron), omówienie wyników badań własnych (66 stron), część eksperymentalną (86 stron). Te trzy zasadnicze części, których wzajemne proporcje należy uznać za właściwe, poprzedzone są spisem treści oraz dwustronicowym wstępem nakreślającym główne cele pracy. Omówienie wyników badań własnych zostało zakończone rozległym podsumowaniem i wnioskami. W pracy zacytowano 117 artykułów, szkoda, że Autorka nie zamieściła zestawienia odnośników w stopkach poszczególnych stron, na których były cytowane, co w dużej mierze ułatwia śledzenie tekstu.

Na wstępie Autorka przedstawia wspomniany wcześniej cel pracy oraz uzasadnia sens jego realizacji. W przekonujący i logiczny sposób wskazuje celowość poszukiwania nowych i wydajnych metod syntezy chiralnych estrów spiroborowych wykazujących skuteczne działanie katalityczne w reakcjach asymetrycznej redukcji związków zawierających ugrupowanie karbonylowe lub iminowe. W świetle powyżej przedstawionych zamierzeń badawczych, logiczna wydaje się merytoryczna zawartość części literaturowej. Została ona podzielona na dwa podrozdziały, które wzajemnie łączą ze sobą badania prowadzone przez Autorkę. Pierwszy z podrozdziałów należy traktować jako wprowadzenie do drugiego i zawiera on informacje dotyczące metod syntezy chiralnych oksazaborolidyn. Z kolei, drugi podrozdział dotyczy chiralnych estrów spiroborowych. Autorka opisuje kolejno metody syntezy oraz charakterystykę związków tego typu, ich zastosowanie jako katalizatorów w reakcjach asymetrycznej redukcji wiązania podwójnego węgiel-tlen oraz węgiel-azot, asymetrycznej reakcji kondensacji aldolowej, a także inne wybrane przykłady zastosowania chiralnych estrów spiroborowych. Zdaję sobie sprawę, że dobór danych literaturowych dotyczących tych zagadnień nie był łatwy biorąc pod uwagę duże zainteresowanie tymi reakcjami, czego wyrazem są liczne publikacje. Reasumując, starannie opracowana literaturowa część pracy spełnia swoje zadanie wprowadzając czytelnika w istotę badań własnych Autorki. Z obowiązku recenzenta wskazuję jedynie na brak wartości wydajności chemicznej dla innych pozycji w **Tabeli 2.2.2.2.** na stronie 33 (chyba, że było to działanie zamierzone).

W rozdziale drugim Autorka przedstawiła i omówiła wyniki swoich prac eksperymentalnych. Zasadniczym celem tych badań było opracowanie

i udoskonalenie metod syntezy chiralnych estrów spiroborowych oraz przebadanie ich aktywności katalitycznej w reakcjach asymetrycznej redukcji ketonów oraz imin. Opis badań własnych Doktorantka rozpoczyna od syntezy 1,2-aminoalkoholi monoterpenowych pochodnych α - i β -pinenu oraz 3-karenu, a także dioli terpenowych pochodnych α - i β -pinenu oraz 3-karenu. Należy podkreślić, iż w większości przypadków Autorce udało się otrzymać docelowe związki z wysokimi czystościami optycznymi oraz wydajnościami chemicznymi. W kolejnym podrozdziale Doktorantka opisuje sposoby opracowania skutecznej metody syntezy estrów spiroborowych pochodnych wspomnianych wcześniej monoterpenowych aminoalkoholi oraz (S)-prolinolu i achiralnego 2-aminoetanu, a także odpowiednich dioli. Co warto podkreślić, uzyskane w ramach badań własnych Doktorantki związki stanowią substancje nowatorskie syntetyzowane po raz pierwszy. Ich pozytywną cechą jest z pewnością wysoka stabilność i odporność na długotrwałe przechowywanie, która jest prawdopodobnie tak, jak Autorka sugeruje, wynikiem obecności ugrupowania O_3BN w cząsteczce z dodatkowym koordynacyjnym wiązaniem między atomem azotu i boru. Z kolei, w następnych podrozdziałach rozprawy Doktorantka opisuje badania dotyczące opracowania metod asymetrycznej redukcji ketonów przy użyciu estrów spiroborowych jako chiralnych katalizatorów. Reakcją modelową była redukcja acetofenonu i najlepsze rezultaty w świetle wydajności chemicznej (94%) oraz nadmiaru enancjomerycznego (90%) uzyskano stosując ester **107** w bezwodnym tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej stosując addukt boranu z siarczkiem dimetylu jako źródło boranu. Mając ustalone optymalne warunki redukcji, Autorka przebadła inne ketony arylo-alkilowe, arylo-arylowe oraz heterocykliczne uzyskując zróżnicowane rezultaty. Najwyższe wartości nadmiarów enancjomerycznych Doktorantka uzyskała w redukcji ketonów arylo-alkilowych, zaś w przypadku ketonów arylo-arylowych otrzymała odpowiednie chiralne alkohole z niższymi czystościami optycznymi. Zakres stosowalności estrów spiroborowych Doktorantka poszerzyła o asymetryczne redukcje ketoestrów i ketoamidów, co stanowi podejście nowatorskie. O ile redukcja ketoestrów prowadziła do odpowiednich produktów z satysfakcjonującymi wartościami nadmiaru enancjomerycznego w granicach 63% - 86% ee, o tyle enancjoselektywność redukcji β -ketoamidów była niższa (23% ee).

Kolejne podrozdziały badań własnych Autorka poświęciła syntezie imin, pochodnych acetofenonu oraz imin cyklicznych, pochodnych 3,4-dihydroizochinoliny, a także

opracowaniu nowatorskiej metody stereoselektywnej redukcji imin boranem w obecności estrów spiroborowych. Najlepsze rezultaty Doktorantka uzyskała stosując ester **107** w bezwodnym tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej, w obecności adduktu boranu z siarczkiem dimetylu jako reduktora i odpowiedniego boranu kompleksującego, którym był 9-metylo-9-borabicyklo[3.3.1]nonan.

Następnie, Autorka dokonała przejrzystego podsumowania przeprowadzonych badań z uwzględnieniem odpowiednich konkluzji. Dość niezrozumiały jest dla mnie podpis **Schematu 3.1.4.** na stronie 76 (domyślam się, iż Autorka nie użyła wyrazu „synteza”).

Część eksperymentalna jest zredagowana precyzyjnie i pozwala na powtórzenie bez trudu wszystkich eksperymentów. Opis i charakterystyka fizyko-chemiczna nowo otrzymanych połączeń jest całkowicie kompletna. Moja jedyna uwaga dotyczy opisu enancjoselektywnych redukcji odpowiednich ketonów. Tylko w jednym przypadku (punkt **5.6.5.**, związek **119b**) Autorka podała wzór strukturalny produktu redukcji, czyli alkoholu. W pozostałych zaś przypadkach widnieją wzory wyjściowych ketonów. Jest to pewna niekonsekwencja.

Pod względem redakcyjnym i edytorskim praca przygotowana została starannie. Rolą Recenzenta jest jednak wskazanie zauważonych niedociągnięć nawet mało znaczących. Zauważone błędy edytorskie zaznaczyłem w tekście i są do wglądu Autorki. Można również znaleźć niezręczne sformułowania typu „silny singlet” (str. 20), „substrat wyjściowy” (str. 110), czy „powstającej się aminy” (str. 139). Wszystkie powyższe uwagi nie mają żadnego wpływu na merytoryczną wartość pracy.

Podsumowując, pragnę podkreślić, że mgr Marta Ćwiklińska-Kowalska zrealizowała interesujący i wartościowy projekt badawczy uzyskując wiele wyników syntetycznych wnoszących duży zasób wiedzy do realizowanej tematyki. Wyniki te zostały częściowo opublikowane. Doktorantka udowodniła, że potrafi prowadzić badania naukowe na wysokim poziomie oraz że jest doświadczonym chemikiem eksperymentatorem, zdolnym do samodzielnego rozwiązywania postawionych sobie zadań, biegle posługując się przy tym dostępnymi metodami fizyko-chemicznymi.

Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w obowiązującej Ustawie o Stopniu i Tytule Naukowym w części dotyczącej uzyskania stopnia naukowego doktora i z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Dyscypliny *Nauki Chemiczne* Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr Marty Ćwiklińskiej-Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.