

prof. dr hab. Jacek Ścianowski

Toruń, 26 stycznia 2023r.

Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Gabrieli Całki-Kuc zatytułowanej „Enancjoselektywna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Rauhuta-Currier indukowana selenolanami litu” wykonana na podstawie decyzji Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 29 listopada 2022 roku.

Przedstawiona do recenzji rozprawa Pani mgr Gabrieli Całki-Kuc została wykonana w latach 2018-2022 w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, pod kierunkiem promotora dr hab. Aleksandry Pałasz i promotora pomocniczego dr Szymona Budy.

Rozprawa wpisuje się w szerszą tematykę prowadzoną w Zespole obejmującą syntezy asymetryczne, projektowanie nowych katalizatorów ich aplikacje w stereokontrolowanej syntezie związków biologicznie aktywnych, w tym aplikacje pochodnych selenoorganicznych. W ramach pracy doktorskiej doktorantka podjęła się opracowania dogodnych warunków wewnątrzcząsteczkowej reakcji Rauhuta-Currier w oparciu o wykorzystanie odpowiednich selenolanów litu i chiralnych ligandów na bazie (S)-BINOL-u.

Pod względem formalnym praca doktorska ma klasyczny układ obejmujący spis treści, wykaz skrótów, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, cel pracy, wstęp literaturowy związany z tematyką pracy na który przypadają 42 strony, badania własne, które omówione są na 44 stronach, dwustronicowe podsumowanie rozprawy doktorskiej i 16-stronicową część eksperymentalną zawierającą opisy wykonywanych syntez oraz analizę fizykochemiczną otrzymanych pochodnych. Tekst zakończony jest bibliografią obejmującą 96 pozycji literaturowych.

Do pracy dołączone zostały informacje dotyczące aktywności naukowej doktorantki z których wynika, że jest ona współautorką jednej publikacji w *AppliedChem* z 2022 roku, w której jest pierwszym autorem. Brała aktywny udział jako wykonawca w projekcie badawczym OPUS „Zastosowanie selenolanów litu jako efektywnych katalizatorów wewnątrzcząsteczkowej reakcji Rauhuta-Currier - otrzymywanie podstawionych pierścieni 5-7 członowych” kierowanym przez dr Szymona Budę, finansowanym przez NCN, zbieżnym tematycznie z badaniami prowadzonymi w ramach doktoratu. Wyniki doktorantki były również prezentowane na czterech konferencjach krajowych w formie 3 komunikatów ustnych i jednego posteru oraz jednej konferencji międzynarodowej w formie prezentacji posterowej.

Pracę doktorską doktorantka rozpoczęła od nakreślenia celu pracy. Założyła, że w ramach prowadzonych badań opracuje nową metodologię tworzenia wiązań węgiel-węgiel na bazie wewnątrzcząsteczkowego wariantu reakcji Rauhuta-Currier w wersji racemicznej i asymetrycznej, bazując na wykorzystaniu odpowiednich selenolanów litu. Założyła, że nowo opracowana metodologia będzie miała charakter uniwersalny i pozwoli na rozwiązanie problemu ograniczonej stosowalności powyższej reakcji, szczególnie dla substratów zawierających ugrupowania estrowe.

Część literaturowa to głównie omówienie tytułowej reakcji Rauhuta-Currier w wariacie międzycząsteczkowym i wewnątrzcząsteczkowym. Dla reakcji w wariacie międzycząsteczkowym doktorantka prezentuje stosowane katalizatory fosfinowe i aminowe. Zaprezentowany został mechanizm reakcji dimeryzacji. Omówione zostały przykłady reakcji pomiędzy dwoma takimi samymi alkenami jak i w wersji krzyżowej. Przedyskutowany został wpływ warunków reakcji, struktury substratów, rodzaju użytego katalizatora oraz dodatku np. soli LiCl. Następnie został omówiony wariant wewnątrzcząsteczkowy reakcji, w którym dwa reagujące fragmenty są częścią jednej cząsteczki. Produkty otrzymywane były wobec katalizatorów fosfinowych i aminowych. Zaprezentowane zostały również nowe katalizatory tiolowe oraz reakcje katalizowane $TiCl_4$ czy $SnCl_4$. Osobny fragment części literaturowej stanowią reakcje Rauhuta-Currier w wersji asymetrycznej. Ten fragment został podzielony ze względu na prezentowane chiralne katalizatory. Omówiono wykorzystanie chiralnych amin, tioli, fosfin, aminofosfin, pochodnych tiomocznikowych i *N*-heterocyklicznych karbenów w wariacie wewnątrz- i międzycząsteczkowym. Uzupełnieniem są aplikacje reakcji Rauhuta-

Currier w syntezie pochodnych naturalnych. Ostatnie dwa podrozdziały są ściśle powiązane z prowadzonymi badaniami. Doktorantka prezentuje wykorzystanie w wybranych reakcjach selenolanów i tellurolanów litu oraz BINOLi w syntezie asymetrycznej. Podsumowując część literaturową, jest to ciekawy przegląd dotyczący badanych reakcji Rauhuta-Currier wprowadzający zarówno w zagadnienia dotyczące mechanizmu samej reakcji, jak i możliwości wykorzystania jej w syntezie organicznej, w tym również w syntezie asymetrycznej.

Badania własne doktorantki dotyczą opracowania warunków reakcji cyklizacji w oparciu o reakcję Rauhuta-Currier związków zawierających dwie α,β -nienasycone grupy diketonowe, diestrowe lub mieszane ketonowoestrowe. Substraty do reakcji były otrzymywane w wyniku reakcji Wittiga odpowiednich dialdehydów z ylidami generowanymi z bromoketonów lub bromoestrów i trifenylofosfiny. Wstępne badania prowadzone były w reakcji odpowiedniego diketonu zawierającego dwie grupy fenylowe z *n*BuSeLi generowanym *in situ* z *n*BuLi i Se. Fragment selenowy po reakcji był eliminowany z produktu w wyniku reakcji z 5 ekw. H₂O₂ i pirydyną. Optymalizacje warunków reakcji dla reakcji odpowiedniego diketonu dotyczyły rozpuszczalnika w jakim prowadzono reakcje, temperatury, dodatku wodu, *t*BuOK i czynników utleniających w drugim etapie reakcji. Wydajności zoptymalizowanej reakcji sięgały 84%. Zaproponowano mechanizm dla badanej reakcji. Kolejny etap badań to poszukiwanie warunków reakcji prowadzonych w wersji nieracemicznej, które doprowadziły do wyselekcjonowania kompleksu (S)-BINOL-u z triflanem skandiu i *N*-metylomorfoliną wobec dodatku 1 ekw. kwasu *p*-toluenosulfonowego jako efektywnego katalizatora (*ee* = 92% wyd. = 56%). Obniżenie ilości katalizatora do 20% znacznie zmniejszyło nadmiar enancjomeryczny badanej reakcji, co skłoniło doktorantkę do dalszych modyfikacji struktury katalizatora między innymi np. modyfikację BINOL-u poprzez wprowadzenie różnych podstawników w pozycje 3 i 6, dobór rozpuszczalników, temperatury, rodzaju dodawanego kwasu i rodzaju selenolanu litu. Najlepsze rezultaty uzyskano stosując 0,1 ekw. (S)-3,3'-dibromoBINOL-u i fenyloselenolanu litu (*er* = 91:9). Obniżając ilość fenyloselenolanu litu do 0,1 ekw. zaobserwowano znaczne obniżenie enancjoselektywności reakcji do 20% *ee*. Wykazano wpływ wiązań wodorowych tworzonych przez grupy fenolowe na enancjoselektywność reakcji. Opracowaną metodologię wykorzystano do zbadania innych pochodnych diketonowych. Wydajności i nadmiary enancjomeryczne zależały od struktury substratów. W kolejnym kroku jako substraty zostały przebadane układy diestrowe. Dla testowej reakcji, w której wykorzystano bisenonia z grupami etylowymi, wykazano, że zastosowanie *n*-butyloselenolanu litu do reakcji umożliwia

otrzymanie produktu z 62% wydajnością. Po szeregu optymalizacji opracowana została również wersja reakcji w wersji nieracemicznej. Najlepsze wyniki zostały uzyskane przy zastosowaniu *n*-butyloselenolanu litu i 10% (*S*)-3,3'-difenyloBINOL-u (38% ee, 63% wyd.). Reakcje przetestowano również na innych diestrach. Ciekawe wyniki uzyskano dla pochodnych bezwodnika ftalowego. Badania własne kończą się podrozdziałem w którym doktorantka opisuje syntezę pochodnych BINOL-u stosowanych w pracy doktorskiej.

W mojej opinii zaprezentowane rezultaty badań w pełni spełniają cele rozprawy. Najbardziej istotne elementy jakie praca doktorska wnosi do wiedzy to:

- opracowanie warunków reakcji Rauhuta-Currier dla układów α,β -nienasyconych diketonów w wersji racemicznej i nieracemicznej z wykorzystaniem arylowych i alkilowych selenolanów litu,
- wykorzystanie pochodnych BINOL-u jako efektywnych katalizatorów w reakcji Rauhuta-Currier,
- opracowanie nowatorskiej metody syntezy umożliwiającej wykorzystanie do reakcji Rauhuta-Currier α,β -nienasycone diestry.

Oceniając formalną stronę pracy stwierdzam, że praca napisana jest poprawnym językiem, a cele i wnioski są wyraźnie sformułowane. Na podkreślenie zasługuje duża determinacja doktorantki w poszukiwaniu warunków reakcji prowadzących do optymalnych wydajności i nadmiarów enancjomerycznych. Opisy eksperymentalne są wystarczająco szczegółowe, a do opisów dołączone są analizy widm ^1H , ^{13}C , i analizy LCMS.

Nie udało się uniknąć drobnych błędów w trakcie pisania pracy, które jednakże nie wpływają na wysoką ocenę zaprezentowanych badań. Na stronie 14 Schemat 4, struktura produktu jest błędna, zamiast grupy CN powinna być CO_2Et . Poniżej doktorantka pisze, że trifenylofosfina daje produkty z wydajnościami powyżej 80%, a na Schemacie 5 podaje wydajność 0%. Na stronie 15 niejasne jest zdanie, w którym ze związków 19 i 20 powstaje produkt z wydajnością w zakresie 51-92 %. Na Schemacie 31 zamiast numeru 104 powinien być 111. Na Schemacie 32 w kolumnie po prawej stronie zamiast numeru 122 powinien być numer 123. Brak jest też wydajności dla produktów 123-126. Konsekwentnie na stronie 29 w nawiasie powinny być numery 123-126. Na stronie 31 dla pochodnej 147 brak jest danych odnośnie wydajności i nadmiaru enancjomerycznego. Na tej samej stronie związek w tekście o numerze 80 powinien mieć numer 84. Na Schemacie 37 błędnie narysowany jest związek 155. Na tym samym Schemacie R^3 nie jest grupą alifatyczną. Na stronie 34 dla pracy opisującej

wyniki Albrechta brak jest odnośnika literaturowego. Na rysunku 13, strona 35 nadmiar enancjomeryczny nie powinien być liczbą ujemną. Na stronie 37 zamiast pochodne 3-arylocykloheksanu powinno być 3-arylocykloheksenonu. Poniżej wartości wydajności i nadmiarów enancjomerycznych w nawiasach zamiast (45%-65%) i (58%-92%) powinny być (58%-74%) i (88%-92%), a na Schemacie 15 struktury **216** i **217** nie powinny zawierać chlorowców. Na stronie 40 zamiast 75% powinno być 81%. Na stronie 41 na Schemacie 52 wydajności wynoszą 46-81%, a nadmiary enancjomeryczne 76-96%, a w tekście powyżej jest napisane, że nadmiary enancjomeryczne sięgały powyżej 90%, a wydajności są wyższe niż 80%. Na stronie 46 numeracja **318** i **319** powinna być przypisana do związków odwrotnie. Cykliczna jest pochodna **319**. Ten sam błąd jest na Schemacie 61. Na tym samym Schemacie w związku **319** grupa P powinna być opisana jako TBDPSO. Na Schemacie 65 struktury związków **336** i **337** są identyczne, a powinna być odwrotna stereochemia na centrum stereogenicznym. Na stronie 59 zamiast *n*-butyloelenolanem powinno być *n*-butyloselenolanem. W bibliografii pozycja 2 powinien być podany zakres stron 1357-1360, pozycja 17 rok powinien być 1992 a nie 1982, pozycja 66 błędnie podana jest nazwa czasopisma.

Po lekturze pracy nasuwa się również kilka ogólnych pytań?

1. Czy obserwowano tworzenie się produktów reakcji międzycząsteczkowych Rauhuta-Currier?
2. Czy w trakcie reakcji difenylodiselenidu z *n*-butylolitem fenyloselenolan litu był jedynym produktem?
3. Jaki jest mechanizm reakcji Rauhuta-Currier z użyciem 0,1 ekw. fenyloselenolanu litu?

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym jeszcze raz podkreślić bardzo duże umiejętności doktorantki, w zakresie syntezy organicznej, izolowania i określania struktury otrzymywanych produktów. Na podkreślenie zasługuje również nowatorski i aplikacyjny charakter prowadzonych badań. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pani mgr Gabrieli Całki-Kuc spełnia w pełni kryteria stawiane kandydatom w Ustawie Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (DZ. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) Zwracam się więc do Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego, z wnioskiem o dopuszczenie mgr Gabrieli Całki-Kuc do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gaebel Siewerski

