



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, 12 lipca 2019 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Piotra Pomarańskiego
z tytułem „Zastosowanie kompleksów palladu do syntezy
pochodnych aromatycznych o chiralności osiowej”,
wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska powstała w Pracowni Chemii Związków Naturalnych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem prof. dr. hab. Zbigniewa Czarnockiego. Rozprawa dotyczy tematyki stanowiącej przedmiot badań prowadzonych i rozwijanych w grupie kierowanej przez promotora, obejmującej zagadnienia stereoselektywności reakcji chemicznych oraz syntezę związków heterocyklicznych. Praca koncentruje się na otrzymywaniu połączeń aromatycznych wykazujących chiralność osiową (nawiasem mówiąc, słowo „pochodnych” użyte w tytule z reguły stosujemy w połączeniu z drugim rzeczownikiem). Często niezauważany i pomijany w podstawowych kursach chemii organicznej podczas omawiania zagadnień stereochemicznych ten typ chiralności zyskuje na znaczeniu, na przykład w związku z zastosowaniem układów opartych na szkielecie binaftyłu w syntezie stereoselektywnej czy chemii biologicznej. Przedstawiane w rozprawie zjawisko atropoizomeryzacji stanowi również przedmiot zainteresowania szeregu grup badawczych, a badania przemian konformacyjnych tego typu doprowadziły do konstrukcji maszyn molekularnych w grupie Bena Feringi, laureata Nagrody Nobla z chemii z roku 2016. Zespół kierowany przez promotora przedłożonej do recenzji pracy doktorskiej ma już spore doświadczenie w poruszanej tematyce i świetnie wpisuje się w obecne trendy dotyczące syntezy chiralnych związków heterocyklicznych.

Dysertacja ma układ tradycyjny i liczy 246 stron, jest zatem opracowaniem dość obszernym. Cel pracy wyłożony został zwięźle i przejrzysto. Pewne wątpliwości budzi zastosowanie czasu

przyszłego i powtarzane, użyte nieco na wyrost, stwierdzenia o dużym wkładzie przedstawianych badań w rozwój chemii organicznej. Przegląd literaturowy (76 stron, blisko 260 cytowanych prac) przedstawiony przez Doktoranta stanowi naświetlenie najistotniejszych zagadnień przedstawianych w dalszej części rozprawy. Czytelnik zostaje zapoznany ze zjawiskiem atropoizomerii i metodami syntezy chiralnych połączeń wykazujących zahamowaną rotację wokół wiązania węgiel-węgiel. Dość szczegółowy opis dotyczy reakcji Suzukiego-Miyaura, co nie dziwi, ponieważ związki otrzymane przez Doktoranta były albo produktami otrzymanymi w wyniku sprzęgania, albo ligandami testowanymi w tym katalizowanym palladem procesie. Wstęp napisany jest w sposób kompetentny i klarowny, zilustrowany poglądowymi rysunkami ułatwiającymi śledzenie tekstu (niezbędnymi zwłaszcza w przypadku omawiania zagadnień stereochemicznych).

Zasadniczą część pracy mgr Piotr Pomarański poświęcił omówieniu wyników przeprowadzonych eksperymentów, przede wszystkim serii syntez, których celem było zbadanie selektywności reakcji Suzukiego bromowanych pochodnych pirydyny i kwasów aryloboronowych, prowadzących do produktów zawierających osie chiralności. Warto podkreślić, że przeprowadzenie zaplanowanych sprzęgań wymagało od Doktoranta otrzymania odpowiednio podstawionych bromopochodnych pirydyny, co oznaczało konieczność przeprowadzenia kilkustopniowych syntez. Eksperymenty polegające na wyczerpującym arylowaniu dowiodły częściowej atroposelektywności procesu, wynikającej z efektów kinetycznych. Z kolei przebieg reakcji Suzukiego-Miyaura prowadzący do produktów częściowego podstawienia pozwolił na zaproponowanie mechanizmu procesu. Gruntowna analiza przebiegu reakcji wymagała chromatograficznego rozdzielania produktów i Autor zrobił to skutecznie, mimo że w niektórych przypadkach związków w mieszaninie poreakcyjnej było 7 (str. 106 – może i 8, jeśli wliczyć ewentualny nieprzereagowany substrat). Trochę szkoda, że w części eksperymentalnej brak szczegółów tego rozdzielania, chociażby współczynników opóźnienia dla poszczególnych składników. Wszystkie otrzymane związki zostały zidentyfikowane i scharakteryzowane spektroskopowo, a większość z nich – Doktorant ma najwyraźniej dobrą rękę do otrzymywania monokryształów – również przy użyciu metod krystalograficznych. Znaczna część tych syntez prowadzona była co najmniej kilkakrotnie, w różnych warunkach (zmienne proporcje reagentów, rozpuszczalnik, katalizator, zasada, temperatura, czas reakcji). Autor zbadał również możliwość termicznej interkonwersji atropoizomerów. Za duże osiągnięcie należy uznać zakończoną powodzeniem, nieopisaną wcześniej w literaturze syntezę pentaarylopidyny zawierającej podstawniki *orto*-tolilowe. Większość otrzymanych arylopidyn jest chiralna (może warto było wskazać, które są związkami *mezo*?), jednak próby ich rozdzielania na enancjomery nie powiodły się. Mgr Piotr Pomarański wykazał jednak ich obecność w pomiarach NMR z dodatkiem odczynnika przesunięcia chemicznego. Logiczną kontynuacją były badania nad enancjoselektywną syntezą arylopidyn, w

której katalizatorami były otrzymywane *in situ* kompleksy palladu z dostępnymi handlowo ligandami. Dobrym pomysłem okazało się użycie wyizolowanego kompleksu palladu z difosfiną (*R*)-BINAP, jego zastosowanie pozwoliło osiągnąć nadmiary enancjomeryczne sięgające 85%. W dalszej części opisywanych badań mgr Piotr Pomarański postanowił wzbogacić zbiór chiralnych ligandów *N,N*- i *N,P*-donorowych, które mogłyby znaleźć zastosowanie w syntezie związków o chiralności osiowej. Otrzymywane między innymi z wykorzystaniem sprzężenia Suzukiego pochodne pirydynowe i tetrahydrochinolonowe, po optymalizacji struktury, w kompleksach z palladem wykazały skuteczność w reakcjach Suzukiego i Hecka (*ee* do 75%, wydajność do 95% dla 0.01% molowych katalizatora). Nieznacznie wyższą enancjoselektywność zaobserwował Doktorant dla otrzymanych przez siebie fosfinowych pochodnych proliny, natomiast jeden ze związków z tej grupy przetestował ponadto w organokatalitycznej, asymetrycznej reakcji nitro-Michaela, uzyskując w wybranych przypadkach wysokie nadmiary diastereo- i enancjomeryczne. Swoją drogą, interesującą klamrą mogłoby być zastosowanie wyłonionego układu katalitycznego w syntezie układów opisanych w rozdziałach 4.2 i 4.3.

Dysertację kończy część eksperymentalna zawierająca opis stosowanych procedur oraz dane spektroskopowe otrzymanych połączeń. Ich liczba musi budzić uznanie: dość powiedzieć, że pierwszy ze zsyntezowanych przez Doktoranta związków nosi numer **200**, a ostatni – **391c**, z czego większość (jeśli dobrze obliczyłam, około 140) została otrzymana i scharakteryzowana po raz pierwszy. Wyniki przedstawione w rozprawie zostały w znacznej części opublikowane, stanowiąc materiał pięciu artykułów oryginalnych, których pan Pomarański jest współautorem (wymienionym na pierwszym miejscu) w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (dwa w *Tetrahedron Letters* – 2016 i 2017 r., *Beilstein Journal of Organic Chemistry* – 2018 r., *Journal of Molecular Structure* i *Synthesis* – 2019 r.). Dorobek publikacyjny mgr. Piotra Pomarańskiego – bardzo dobry na tym etapie rozwoju kariery naukowej – powiększa tegoroczny przegląd w *Synthesis* oraz dwie inne prace (*Tetrahedron* – 2016 r., *Arkivoc* – 2017). Dużą pomocą dla czytającego rozprawę jest dołączenie artykułów na płycie, co pozwala wyjaśnić część wątpliwości pojawiających się podczas lektury.

Przeprowadzone przez mgr. Piotra Pomarańskiego syntezы wskazują na bardzo dobre opanowanie różnorodnych procedur eksperymentalnych stosowanych w chemii organicznej. Zwraca uwagę dążenie Autora do otrzymania założonych związków w sposób możliwie skuteczny i, jeśli jedna droga zawodzi, poszukiwanie innej, nawet jeśli miałyby to oznaczać zwiększenie liczby etapów. Nie stanowi dla niego problemu synteza złożona z 12 kroków (str. 170), z koniecznością oczyszczania części związków pośrednich. Doktorant wykazał się także znajomością technik analitycznych używanych do charakterystyki otrzymanych połączeń, w szczególności

spektroskopii NMR (^1H , ^{13}C), używanej także do określania stereochemicznych efektów przeprowadzonych reakcji.

Formalna strona pracy nie budzi poważniejszych zastrzeżeń. Styl rozprawy jest odpowiedni dla opracowań tego typu. Narracja prowadzona jest w sposób logiczny, niejednokrotnie na nasuwające się pytania znajdowałam odpowiedź w kolejnej części tekstu. Czytelne rysunki i tabele w sposób właściwy ilustrują omawiane zagadnienia. Dziwi nieco określanie tabel mianem rysunków, również wtedy, gdy nie zawierają materiału graficznego.

Nie oznacza to jednak, że dysertacja wolna jest od uchybień. Część z nich wynika najwyraźniej z faktu, że jej materiał był tłumaczony z oryginalnych artykułów w języku angielskim i zabrakło nieco determinacji (a może czasu), żeby całość ujednolicić. Stąd też prawdopodobnie pochodzą różnice w sposobie prezentacji struktur rentgenowskich (pokazywanych bez komentarza w rozdziale 4.2.1, szerzej omawianych w 4.2.2, czarno-białych w 4.4), wpływu odczynnika przesunięcia chemicznego na postać widma ^1H NMR (w zestawieniu z widmem wyjściowym lub bez), czy opisu w części eksperymentalnej (sygnały ^1H NMR w różnej kolejności, ^{13}C NMR i temperatura topnienia z różną dokładnością, skręcalność właściwa podawana w sposób standardowy lub ze stopniami i jednostką stężenia). Konsekwencją takiego sposobu konstrukcji rozprawy jest też powtórzenie się kilku odnośników literaturowych (np. [15] = [38], [61] = [84], [78] = [87], [79] = [88], [164] = [221], [173] = [257] = [267]!) czy ich niejednorodny format. Mechaniczne w części tłumaczenie widoczne jest w języku pracy, w wielu przypadkach wyrazy mają niewłaściwe końcówki, powtarza się (zbędne w języku polskim) „odpowiednio”, kalka angielskiego „respectively”. „Znalezione” w opisie widm masowych lepiej było zastąpić słowem „zmierzone”, a „chiralny most” (str. 41) przełożyć jako „mostek”. Język angielski pozostał w części rysunków (np. 20, 59, 58 – gdzie nie zostało przetłumaczone słowo „path” i w tekście pojawiają się sformułowania typu „drogą *path A*”), a także nazw związków (str. 189-191) i opisów procedur (209-211) w części eksperymentalnej. Generalnie język pracy jest daleki od ideału. Autor raz pisze w pierwszej osobie (niekiedy rodzaju żeńskiego..., str. 206-207), innym razem w stronie biernej. Liczne są powtórzenia (np. „efektywne katalitycznie katalizatory” – str. 55, „W swoich badaniach zająłem się początkowo badaniem...” – str. 70) i błędy gramatyczne - główny problem stanowi niewłaściwe użycie imiesłowu współczesnego, np. „Schemat syntezy atropoizomerycznych pochodnych **217-219** wykorzystując **203** jako substrat” (zamiast „z wykorzystaniem”, str. 84). Oczywiście w opracowaniu tych rozmiarów nie sposób ustrzec się pomyłek w pisowni, które czasem bywają zabawne („atropoizomery”, „rozruszniki” – gdy mowa o rozpuszczalniku, 12 stopni jako podwyższona temperatura, spektrometr NMR 2300 MHz), niekiedy zmieniają sens pewnych pojęć – jak pojawiające się „efekty sferyczne” w miejsce „sterycznych”. Nieliczne są błędy w nazewnictwie związków, np. telenzepina została kilkakrotnie nazwana telezepiną (str. 15-16),

trójbromopirydyna – skrócona do trójbromopiryny (str. 71); do chromatografii używamy raczej żelu krzemionkowego niż silikonowego (stosuje się go w medycynie; str. 78), Boc_2O nazywamy zwykle diwęglanem di-*tert*-butylu (str. 175). Pojawił się też błędny wzór kompleksu fosfinowego $\text{Pd}(\text{PPh}_4)_3$ (chodziło prawdopodobnie o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; str. 64). Na stronie 99 karbonylowy atom tlenu został określony mianem karboksylowego. Zdarzają się niezręczne lub nieprecyzyjne sformułowania: „odpychanie promieni van der Waalsa” (str. 26; czemu to nazwisko zapisywane jest kursywą?), coś zachodzi „pod wpływem temperatury” (str. 33) lub jest odporne na jej działanie (str. 53), zamiast braku lub nieobecności jest „brak obecności ligandów” (str. 65), obliczenia kwantowomechaniczne zostały nazwane „kwantowomechanistycznymi” (str. 86), synteza jest „problemem trudnym do osiągnięcia” (str. 122, raczej „do pokonania” lub „do przewyciężenia”, choć niektórzy powiedzieliby dziś „do ogarnięcia”). Pojawiły się „drobinki oleum” (str. 124), zgodność została nazwana komplementarnością (str. 130). Doktorant nie uniknął użycia wyrażen potocznych, takich jak: „usytuowaniu w pobliżu węgla”, „wodory obecne w pozycji 3,4 oraz 5”, „na węglach C-3 oraz C-4”, „przy użyciu azotów pirydynowych”, „ORTEP-y”. Drażni „posiadanie” symetrii, elementów chiralności, niskiej bariery rotacji, podstawników itd. Co Autor miał na myśli pisząc o kompatybilności grup funkcyjnych (str. 52) oraz o ruchliwych protonach (str. 53)? Na stronie 59 czytamy: „stabilność wzrasta przez obecność ligandów posiadających silny charakter δ -donujący w kompleksie” – swoją drogą, prawdopodobnie chodziło jednak o donory σ (sigma), nie δ (delta), Czasem skutek jest mylony z przyczyną: „wynikiem takiej regioselektywności może być nieznaczną różnicą w przesunięciach chemicznych...” str. 85, „Taki sposób kompleksowania może być powodem bliskiego oraz niedogodnego ułożenia dwóch atomów azotu w ligandzie **307**.” (str. 153). Użyte kilkakrotnie pojęcie „katalityczne ilości” jest bardzo nieprecyzyjne i należałoby go unikać. Wątpliwości budzi „podstawnik steryczny”, będący zapewne skrótem „podstawnika powodującego znaczną zawadę steryczną”. Można też dyskutować nad pewnymi sformułowaniami, które spotyka się zresztą nie tylko w recenzowanej pracy. Od występującej w cyklu katalitycznym „oksydatywnej insercji”, przez analogię do reduktywnej eliminacji (utrata ligandów przez jon centralny i jego redukcja) lepsza wydaje mi się oksydacyjna addycja (przyłączenie ligandów do atomu metalu i wzrost jego stopnia utlenienia). „Rentgenoanaliza strukturalna” w moich uszach nie brzmi najlepiej, wolę „analizę rentgenostrukturalną”, a wielokrotnie powtarzane „zajście” reakcji zastąpiłabym jej „przebiegiem”. Kłopoty sprawia – również nie tylko Autorowi – odmiana nazwisk, zwłaszcza japońskich, zakończonych na „i”. Zaleca się ich deklinację przymiotnikową (analogicznie jak nazwiska Jaki), a więc mamy reakcję Suzukiego-Miyaura, regułę Okiego, coś zostało zrobione przez Nativiego, Noyoriego (z Suzukim jest ten problem, że marka samochodu „suzuki” jest wg słowników nieodmienna!).

Koncentrując się bardziej na merytorycznej stronie pracy, chciałabym przedstawić kilka dotyczących jej uwag i pytań.

1. W początkowych fragmentach części literaturowej Autor zdaje się utożsamiać atropoizomerię z chiralnością osiową, co oczywiście może być słuszne w przypadku układów diarylowych. Należy jednak pamiętać, że izomery odpowiednio podstawionych, chiralnych allenów czy spiranów mogą być enancjomerami, ale nie sposób nazwać je atropoizomerami. Z drugiej strony, atropoizomery mogą stanowić pary czy grupy diastereomerów, jak na przykład w przypadku omawianych w rozprawie układów o kilku osiach chiralności. Komplikuje to nieco np. dyskusję bariery rotacji (rozdział 2.4.1), ze względu na różnice trwałości termodynamicznej poszczególnych form.

2. W rozdziale 2.7.1 warto byłoby podkreślić źródło chiralności w przedstawianych reakcjach (katalizator). Nie dość jasno rozróznilo użycie chiralnej uwięzi opisane w podrozdziałach 2.7.2. i 2.7.3.

3. Na stronie 51 Autor pisze o pracy Suzukiego i Miyaury z roku 1981, co stoi w sprzeczności z poprzednim zdaniem o przełomie dokonany dwa lata wcześniej. W pracy z *Tetrahedron Letters* z 1979 roku (odnośnik 124) faktycznie nie występują halogenki aryłowe, ale w publikacji z tego samego roku z *Journal of Chemical Society, Chemical Communications* (taki był wtedy tytuł czasopisma, należałoby poprawić odnośnik 125, 126 zresztą też) – już tak. Z tekstu wynikałoby, że Nagrodę Nobla otrzymali obaj współautorzy pracy, tymczasem Suzuki odebrał to wyróżnienie razem z Heckiem i Negishim.

4. Na stronie 69 mowa o podstawniku R_4 , który nie występuje na rysunku. Znaczny fragment tekstu (str. 68-69) nie zawiera żadnych odniesień do literatury.

5. Jak określane były metodą NMR struktury i stereochemia produktów reakcji Suzukiego (str. 76, 78, 83)? Autor wspomina o tym w tekście pracy, brak natomiast rozwinięcia tego wątku – ciekawa jestem, w jaki sposób rozrózniane były poszczególne atropoizomery (czy stosowano techniki dwuwymiarowe NMR?).

6. Patrząc na przebieg krzywych przedstawiających przebieg atropoizomeryzacji (strony 90-91) nie sposób nie odnieść wrażenia, że większość z nich nie osiągnęła jeszcze plateau. Na przykład na rysunku 91 ilość izomeru *anti-syn* wykazuje wyraźną tendencję wzrostową i być może, gdyby prowadzono eksperyment o kilka godzin dłużej, byłby już głównym składnikiem mieszaniny równowagowej (podobnie z izomerami *syn* i *anti* na rysunku 93).

7. Czy Autor podjął próby fotochemicznej atropoizomeryzacji otrzymanych związków?

8. Próby chromatograficznego rozdzielania chiralnych aryłowych pochodnych pirydyny na enancjomery były nieskuteczne. Czy Autor próbował użyć w tym celu krystalizacji odpowiednich diastereomerycznych soli, np. z kwasem winowym?

9. Na rysunku 117 (str. 105) brak osi poziomej. Pentaarylopirydyny, o których mowa na stronie 122, składają się nie z 5, a z 6 pierścieni. Na stronie 159 aż się prosi, żeby użyć słowa „chelatowy” czy „chelatujący” w odniesieniu do projektowanych ligandów.

10. W komentarzach do tabel z wynikami prób katalitycznych (4.4) Autor pisze, że określał konfigurację absolutną produktów na podstawie porównania wyników HPLC lub skręcalności, jednak nie precyzuje, z czym je porównywał (brak odpowiednich odnośników literaturowych).

11. W części eksperymentalnej brak opisu badań rentgenograficznych. Domyślam się, że pomiary i rozwiązanie struktur nie zostały przeprowadzone przez samego Doktoranta, jednak uważam, że podstawowe informacje w formie tabel powinny się znaleźć w rozprawie. W paru przypadkach czytelnik musi się domyślać (lub doszukać w części eksperymentalnej), że wykrystalizowana została pochodna związku – np. chlorowodorek czy pikrynian, nie wynika to ani z zasadniczego tekstu, ani z podpisów pod rysunkami. W kilku przypadkach widać niezgodność liczby sygnałów ^{13}C NMR z proponowaną strukturą (np. **386c**, **386e**).

Wymienione w recenzji wątpliwości i dostrzeżone uchybienia (dotyczące raczej języka i sposobu prezentacji, a nie strony merytorycznej) nie wpływają na ogólny pozytywny wydźwięk rozprawy. Bardzo wysoko oceniam przeprowadzone w sposób planowy i systematyczny syntezy oraz płynące z nich wnioski dotyczące atroposelektywności reakcji Suzukiego z udziałem pochodnych pirydyny. Eksperymenty są przemyślane, dobrze wykonane i poprawnie, w sposób możliwie pełny zinterpretowane. Autor uzyskał wiele wartościowych wyników, skutecznie eksplorując chemię heterocyklicznych związków aromatycznych o chiralności osiowej. Mgr Piotr Pomarański otrzymał i scharakteryzował znaczącą liczbę nieopisanych dotychczas związków chemicznych, które mogą znaleźć zastosowanie w syntezie organicznej jako ligandy, katalizatory lub bloki budulcowe, warto na pewno także eksplorować ich możliwą aktywność biologiczną.

Podsumowując, praca doktorska spełnia ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane tego typu opracowaniom. Wnioskuje o dopuszczenie mgr Piotra Pomarańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

E. Wojcieszak