



UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU

Wydział Chemii

dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK

Toruń, 26 lutego 2018r.

Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

### Recenzja

**rozprawy doktorskiej Pana mgr Szymona Jarzyńskiego pt. „*Nowe chiralne azirydnoalkohole i aminoazirydyny jako efektywne katalizatory w syntezie asymetrycznej*”. Praca została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej, Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Stanisława Leśniaka oraz promotora pomocniczego dr hab. Michała Rachwalskiego i przedstawiona jako monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem.**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr Szymona Jarzyńskiego obejmuje osiem publikacji, z czego sześć ma charakter eksperymentalny, a pozostałe dwie prace to artykuły przeglądowe. Artykuły naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2013-2017, wszystkie w renomowanych czasopismach posiadających współczynnik wpływu Impact Factor (IF) i wpisane do bazy JCR. Prace przeglądowe zostały opublikowane w *Synlett* (IF = 2.323) i *Chem. Heterocyclic Comp.* (IF = 0,865), natomiast z publikacji eksperymentalnych jedna praca została opublikowana w *Tetrahedron Lett.* (IF = 2,347) a pięć prac w *Tetrahedron: Asymmetry* ( $\sum$  IF = 10,663). Sumaryczny IF dla recenzowanych prac to 16,198, co stanowi 190 punktów MNiSW i świadczy o bardzo dobrym poziomie prac przedstawionych do recenzji. Do publikacji został załączony trzydziestodwujęciostronicowy komentarz obejmujący wstęp, cel i zakres pracy, omówienie wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej i podsumowanie. Do nadesłanych

materiałów załączone zostało streszczenie w języku polskim i angielskim, życiorys oraz przebieg pracy naukowej doktoranta, a także informacja, że jest on współautorem dodatkowych sześciu publikacji w *Tetrahedron: Asymmetry*. Doktorant aktualnie kieruje grantem Preludium, był kierownikiem dwóch grantów dla Młodych Naukowców UŁ i wykonawcą w grantie Sonata NCN, z których w dużej części finansował przedstawione badania. Wyniki prezentował na zjazdach w formie 8 komunikatów ustnych i 22 komunikatów posterowych. Do pracy autor załączył publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów, z których wynika, iż pan mgr Szymon Jarzyński miał wiodącą rolę w prowadzonych eksperymentach i ustalaniu struktury otrzymanych związków.

Celem badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej było otrzymanie azirydnoalkoholi i aminoazirydyn, a następnie wykorzystanie ich jako katalizatorów w syntezie asymetrycznej. Tematyka ta wpisuje się w szerszy nurt badań prowadzonych przez prof. dr hab. Stanisława Leśniaka i dr hab. Michała Rachwalskiego nad syntezą i wykorzystaniem pochodnych azaheterocyklicznych, a szczególnie pochodnych azirydyny.

Podjęta tematyka jest interesująca zarówno z uwagi na opracowanie nowych metod syntezy chiralnych pochodnych zawierających szkielet azirydynowy, jak również na aplikacyjny charakter otrzymanych pochodnych. Poszukiwanie nowych efektywnych katalizatorów opartych na małych cząsteczkach organicznych, to jeden z głównych nurtów współczesnej syntezy organicznej. Badane układy heterocykliczne są również istotnymi składnikami związków naturalnych o dużym znaczeniu biologicznym i farmakologicznym.

Dwie prace zaprezentowane przez doktoranta mają charakter przeglądowy. Pierwsza z nich dotyczy wykorzystania trietoksysilanu w syntezie pochodnych krzemoorganicznych, jak również jako czynnika redukującego. Autor wykorzystywał ten reagent w swojej pracy wobec octanu cynku do redukcji amidów do odpowiednich amin. Druga to przegląd nowych metod syntezy pochodnych azirydyn. Obie prace powiązane są z prowadzonymi badaniami i świadczą o dobrej orientacji autora w prowadzonej tematyce badawczej.

Badania doświadczalne zostały zaprezentowane w formie sześciu prac. Polegały one głównie na syntezie nowych pochodnych azirydyny i testowaniu ich w różnych reakcjach asymetrycznych. Pierwsza z nich to otrzymywanie chiralnych ligandów na drodze reakcji chlorków kwasowych 2-benzoiloksymetylobenzoilowego i O-acetylosalicylowego

z chiralnymi azirydynami otrzymanymi z L-alaniny i L-waliny. Dalsza redukcja przy pomocy trietoksylanu doprowadziła do otrzymania pięciu ligandów pochodnych fenolu i alkoholu benzyłowego. Otrzymane związki zostały wykorzystane do reakcji asymetrycznej addycji dietylo i fenyloetylocynku do aldehydów. Chiralne alkohole otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi 84-96 % ee. Praca została wyróżniona w *Synfacts* w 2013 roku. Druga praca to synteza azirydnoalkoholi zawierających podstawnik trityłowy na atomie azotu. Układ azirydynowy otrzymywany był na bazie L-seryny. Pierwszy etap polegał na wprowadzeniu do estru metylowego L-seryny grupy trityłowej na atomie azotu, a następnie poprzez syntezę mesylanu i cyklizację otrzymywano pochodną azirydynową. Dalsze modyfikacje grupy octanowej doprowadziły do serii siedmiu *N*-trityłowanych azirydnoalkoholi. Związki zostały przetestowane w addycji dietylo i fenyloetylocynku do aldehydów. Produkty otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi 81-94 % ee. Bardzo ciekawą obserwacją był fakt, że na indukcję asymetryczną ma wpływ wyłącznie stereogeniczne centrum zlokalizowane w pierścieniu azirydynowym. Trzecia praca to wykorzystanie trityłowanych azirydnoalkoholi i azirydyn zawierających w strukturze ugrupowanie fenyloeterowe w reakcji addycji dietylocynku do enonów. Odpowiednie pochodne eterowe zostały przygotowane na podstawie wcześniejszych doniesień literaturowych. Badano addycję do chalkonu i cykloheksenonu. Wykazano istotny wpływ dodatku acetyloacetonianu niklu jak również podstawników w grupie fenyłowej eterów na enancjoselektywność reakcji. Produkty otrzymywano z dobrymi wydajnościami i enancjoselekcjami 75-95 % ee. Czwarta praca to wykorzystanie opracowanych układów katalitycznych wobec triflanu cynku w reakcjach asymetrycznej kondensacji aldolowej acetonu do benzaldehydu podstawionego grupami nitrowymi. Opracowane układy efektywnie katalizowały tą reakcję z wydajnościami 40-72 % i nadmiarami enancjomerycznymi w większości przypadków powyżej 90 % ee. Piąta praca to aplikacje azirydnoalkoholi do reakcji asymetrycznej epoksydacji chalkonu. Badania zostały rozszerzone o syntezę bisazirydynofenolu nazwanego AziFenolem. Wszystkie układy okazały się bardzo efektywnymi katalizatorami w reakcjach epoksydacji z nadmiarami sięgającymi 97 % ee. AziFenol z powodzeniem został również wykorzystany do asymetrycznej addycji dietylocynku i fenyloetylocynku generowanego z kwasu fenyloboronowego do aldehydów. Uzupełnieniem prowadzonych badań jest ostatnia praca dotycząca syntezy nowej klasy ligandów 2(*N*-arylo i *N*-alkiloaminometylo)azirydyn. Aminoazirydyny były syntetyzowane w

wyniku reakcji estru metylowego kwasu *N*-trityloazirydino-2-karboksyowego z aminami wobec trimetyloglinu, prowadzącej do odpowiedniego amidu, a następnie redukcji grupy karbonylowej. Otrzymano osiem nowych katalizatorów, które bardzo efektywnie katalizowały reakcje dietylocynku i fenyloetylocynku do aldehydów, jak również były bardzo efektywne w reakcji epoksydacji chalkonu. Nadmiary enancjomeryczne sięgały 99 % ee. Ciekawym dodatkiem w tej pracy było wykorzystanie jednego z pośrednich amidów z grupą benzylową do syntezy (S)-Lakozamidu stosowanego jako lek przeciwpadaczkowy.

Po zapoznaniu się z przedłożonymi pracami stwierdzam, że merytorycznie nie budzą one żadnych wątpliwości, a cele i założenia postawione w pracy doktorskiej zostały w pełni zrealizowane. Zaplanowane do syntezy pochodne azirydyny okazały się bardzo efektywnymi katalizatorami szeregu reakcji asymetrycznych.

Do załączonych prac został dołączony 39 stronicowy komentarz, z czego pierwszych 18 stron to omówienie podstawowych zagadnień, podzielonych na pięć podrozdziałów, dotyczących właściwości i aplikacji azirydyn, metod ich syntezy z podziałem na układy achiralne i chiralne oraz reakcji związanych z otwarciem pierścienia azirydynowego i zastosowań w syntezie asymetrycznej. Na jednej stronie doktorant omówił cele i zakres prowadzonych prac. Następnie przedstawił kolejno prace wchodzące w zakres rozprawy na 18 stronach, a całość omówienia kończy 2 stronicowe podsumowanie. Fragment ten oparty jest na solidnym przeglądzie literatury cytowanej w przypisach obejmującym 64 pozycje. W mojej opinii ta część napisana jest poprawnie i świadczy o dobrej znajomości autora w poruszanych zagadnieniach. Drobne uwagi dotyczące tego fragmentu rozprawy to: brak podstawników  $R_1$  i  $R_2$  w strukturze wyjściowej azirydyny na Schemacie 1, niejasne jest użycie oznaczeń a-d bez wyjaśnienia jakie były podstawniki R na Schemacie 4 oraz pojedyncze literówki.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić bardzo duży wkład doktoranta w syntezę nowych pochodnych heterocyklicznych, a w szczególności trudnych do syntezy pochodnych azirydyny. Otrzymane pochodne charakteryzują się wysoką indukcją asymetryczną w różnych typach reakcji organicznych. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi bardzo oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana mgr Szymona Jarzyńskiego w pełni spełnia wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz

o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku. Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Szymona Jarzyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na szeroki zakres i poziom naukowy prowadzonych badań, duży wkład w poszukiwanie nowych efektywnych katalizatorów do syntezy asymetrycznej, jak również bardzo dobry dorobek publikacyjny wchodzący w skład recenzowanej rozprawy zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pana mgr Szymona Jarzyńskiego przez Radę Wydziału Chemii UŁ.



dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK