



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Dr hab. Agnieszka Szumna, Prof. Nadzw.
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa
Tel. (22) 3432007
Fax.: (22) 632 66 81
E-mail: agnieszka.szumna@icho.edu.pl

Warszawa, 2017-03-13

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Sidorowicz

Praca doktorska mgr Katarzyny Sidorowicz zatytułowana "**Synteza i badania strukturalne pochodnych tropanu i granatanu**" wykonana została na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku pod kierunkiem prof. dr. hab. Ryszarda Łażnego i dr Anety Nodzewskiej. Specjalnością zespołu od kilku lat jest synteza organiczna z wykorzystaniem różnego rodzaju alkaloidów tropanowych. W swojej pracy Doktorantka skoncentrowała się na eksperymentalnych obserwacjach różnych zależności stereochemicznych w tej grupie związków (zarówno swoich jak i innych członków zespołu) i próbach ich wyjaśnienia w oparciu o obliczenia stabilności produktów oraz związków przejściowych metodami chemii kwantowej. Konfrontacja technik obliczeniowych z badaniami eksperymentalnymi jest niezmiernie ważnym, ale też wymagającym podejściem do analizy przebiegu reakcji chemicznych i ich stereochemicznego wyniku. Wymaga zrozumienia zarówno możliwości jak i ograniczeń oraz możliwych źródeł błędów w każdym z podejść. Nierzadko konfrontacja taka jest frustrująca, a wyniki nie są tak jednoznaczne jak można by się tego spodziewać. Jednak zawsze takie porównanie prowadzi do lepszego zrozumienia mechanizmów i często sugeruje dalsze eksperymenty. W tym świetle cel pracy doktorskiej mgr Katarzyny Sidorowicz jest jak najbardziej uzasadniony i mieści się w aktualnym nurcie chemii organicznej.

Praca doktorska mgr Katarzyny Sidorowicz jest skonstruowana w sposób klasyczny. W części literaturowej zostały omówione, w sposób bardzo ogólny często wręcz z historycznym rysem, metody spektroskopowe służące charakteryzacji związków organicznych, oraz, nieco krócej, badania budowy (ze szczególnym naciskiem na badania konformacyjne) pochodnych alkaloidów tropanowych. Druga część jest jak najbardziej uzasadniona, stanowi przegląd literatury na poziomie doktorskim i zawiera wszystkie informacje istotne dla zrozumienia nowatorskości celu pracy. Mam pewne wątpliwości co do zasadności pierwszej części przeglądu literaturowego, ponieważ informacje o różnych metodach badania struktury związków organicznych są raczej podręcznikowe. Można je znaleźć w każdym podręczniku akademickim z tej dziedziny, w dowolnie rozbudowanej formie. Uważam, że znacznie

bardziej użyteczne byłoby skupienie się na metodach kontroli reaktywności i stereochemii pochodnych tropanonu i granatanonu. Związki te i ich transformacje stereochemiczne są później szeroko wykorzystywane we badaniach własnych i często, z braku tego kontekstu literaturowego, trudno jest ocenić, które zależności znane są dla wielu związków, które są unikalne dla wybranych pochodnych, ale opisane już przez innych autorów, a które zostały odkryte przez Doktorantkę.

Badania własne przedstawione w pracy zawierają cztery wątki, których motywem przewodnim jest szeroko pojęta chemia tropanonu i granatanonu. Wątki te obejmują: badania konformacyjne procesów izomeryzacji na piramidalnym atomie azotu *N*-alkilnortropanonu i *N*-alkilnorgnatanonu, (2) badania procesów izomeryzacji na centrum stereogenicznym odpowiednich 2-alkilo-*N,N*-dimetylohydazonów, (3) badania stereoisomerów konfiguracyjnych produktów reakcji aldolowej granatanonu z benzaldehydem oraz (4) próby syntezy pochodnych granatanonu z podstawnikiem alkiowym na mostkowym atomie węgla, w celu otrzymania związku naturalnego - adaliny. W pierwszej i drugiej części badań została przeprowadzona synteza znanych kilku pochodnych tropanonu i granatanonu, zarejestrowane widma NMR w różnych temperaturach i po różnym czasie oraz przeprowadzone obliczenia teoretyczne względnej trwałości izomerów konformacyjnych i konfiguracyjnych oraz przesunięć chemicznych sygnałów węglowych. W zakresie dostępnych danych ich interpretacja i wnioski są jak najbardziej uzasadnione. Szczególnie interesujące jest wyjaśnienie przez Doktorantkę procesów izomeryzacji na centrum stereogenicznym u oparciu o stabilność odpowiednich form enaminowych oraz eksperyment selektywnego deuterowania. Jediną niezgodność pomiędzy danymi zauważyłam w Tabelach 4 oraz 6. W Tabeli 6 dla związku **9c** zarówno dane eksperymentalne jak i teoretyczne wskazują na dominację formy ekwatorialnej, natomiast w Tabeli 4 ten sam związek jest interpretowany jako inwertomer aksjalny. Związki **9b**, **9d** i **9f** według Tabeli 6 mają znaczne udziały obu form, natomiast w Tabeli 4 występują jako pojedyncze formy. Z pracy nie wynika też jasno jak przypisane zostały sygnały w widmach dla obu inwertomerów, jakie dokładnie widma korelacyjne zostały wykonane? Chciałabym również dowiedzieć się, dlaczego oprócz widm ^{13}C NMR nie były analizowane widma protonowe i dlaczego nie zostały wykorzystane efekty NOE. Zdaję sobie sprawę, że procesy dynamiczne mogą taką analizę nieco skomplikować, jednak informacje strukturalne otrzymane z ich udziałem są bezcenne - mogłyby potwierdzić trochę wątpliwe (moim zdaniem) przypisania bazujące na przesunięciach. Dodatkowo, chętnie dowiedziałabym się, jak generowane były struktury startowe do optymalizacji geometrii metodami teoretycznymi. Czy rozważane były rotamery wokół wiązania egzocyklicznego wiązania N-C, szczególnie dla pochodnych **9e**, **9f**, **10e** i **10f**? Jeśli chodzi o parametry statystyczne dla oszacowania dokładności metod teoretycznych, mam wątpliwości co do wykorzystania obliczonego stosunku izomerów jako parametru we wzorze na str. 58. Stosunek izomerów jest wartością zależną i dlatego, np.

wartość odchylenia dla danego zestawu zależy od kolejności izomerów (np. dla inna jest dla stosunku eksperymentalnego 1.5:1 i obliczonego 2:1, a trochę inna jeśli stosunek izomerów wprowadzimy w innej kolejności, czyli 1: 1.5 oraz 1:2). Chciałabym zaznaczyć, że powyżej podniesione kwestie są pytaniami do Autorki i wynikają raczej z ciekawości chemicznej niż są zarzutami.

Część trzecia pracy dotyczy stereochemii aldoli otrzymanych w reakcji pomiędzy granatanonem i benzaldehydem. Wcześniejsze obserwacje eksperymentalne w macierzystej grupie doprowadziły do wniosku, że w zależności od warunków reakcji można otrzymać różne diastereoizomery aldolu, różniące się konfiguracją na egzocyklicznym centrum. Z kolei obserwacje poczynione przez Doktorantkę w drugiej części pracy oraz ogólna wiedza chemiczna sugerowały możliwość izomeryzacji na centrum endocyklicznym. Doktorantka zabezpieczyła grupy hydroksylowe aldoli i poddała je izomeryzacji na żelu krzemionkowym otrzymując wszystkie cztery diastereoizomery związku. Cała ta procedura jest z naukowego punktu widzenia bardzo interesująca. Została jednak opisana w sposób dość pobieżny. Na przykład nie jest jasne, jaki jest skład produktu po izomeryzacji. Dodatkowo, ponownie brak jest dyskusji widm korelacyjnych, szczególnie NOESY przy przypisaniu konfiguracji, a przypisanie, swoją drogą bardzo logiczne z punktu widzenia chemicznego, bazuje głównie a przesunięciach chemicznych.

Ostatnia część pracy to próby syntezy adaliny - naturalnego analogu granatanonu z podstawnikiem alkilowym na mostkowym atomie węgla. Z oryginalnie zaplanowanej pięcioetapowej ścieżki syntezy, tylko dwa etapy przebiegły zgodnie z planem. Nie udało się przeprowadzić reakcji wytworzenia układu α,β -nienasyconego. Wobec tych trudności Doktorantka zmodyfikowała ścieżkę syntezy i przeprowadziła reakcję alkilowania pozycji mostkowej wykorzystując efekt kierujący grupy Boc, która, po dodatkowym zabezpieczeniu grupy ketonowej, kierowała reagent litujący w pozycję α do atomu azotu. Reakcja ta doprowadziła do otrzymania pochodnej z grupą metylową na mostkowym atomie węgla. Jest bardzo ciekawe podejście do syntezy analogów granatanonu, szkoda tylko, że na razie wykonalne tylko w wersji racemicznej i tylko dla grupy metylowej. Niemniej jednak, na pewno otwiera ono nowe możliwości dla optymalizacji.

Jeśli chodzi o uwagi formalne, praca jest napisana poprawnym chemicznym językiem i z należytą starannością jeśli chodzi o edycję. Błędów typu literówek jest niewiele. Dla większej przejrzystości pracy polecam konsekwentne używanie numerów związków w głównym tekście zamiast opisów, jeśli oczywiście związki mają przypisane numery. Bardzo użyteczne byłoby również zaprezentowanie w formie graficznej porównania widm wraz z przypisaniem (np. przed i po selektywnym deuterowaniu, przed i po izomeryzacji). W części eksperymentalnej nie jest do końca jednoznaczne, które ze związków są nowe. Założyłam, że nowe są te, dla których nie ma odnośnika bezpośrednio przy nazwie związku. Często

natomiast jest odnośnik przy zaadoptowanej procedurze syntetycznej. Te związki potraktowałam jako nowe. Do pełnej charakterystyki nowych związków brakuje dowodów na ich czystość, w postaci analiz elementarnych lub wydruków widm (zgodnie ze standardami czasopism z dziedziny syntezy organicznej). Przed publikacją wyników należy te dane uzupełnić.

Podsumowując, uważam, że praca doktorska mgr Katarzyny Sidorowicz spełnia wymogi dotyczące stopnia doktora nauk chemicznych. Doktorantka wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem merytorycznym, umiejętnością pracy eksperymentalnej oraz analizy danych. Zrealizowała zadanie badawcze, które wymagało od niej zarówno wiedzy w obszarze technik obliczeniowych jak i praktycznej pracy w laboratorium syntetycznym. Rozwiązała kilka istotnych problemów badawczych oraz wyjaśniła zależności eksperymentalne w oparciu o teorię. Jej wyniki zostały już częściowo zaprezentowane w postaci publikacji naukowych. Dlatego wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agnieszka Szumna

Agnieszka Szumna