

Prof. dr hab. Inż. Jacek Skarżewski

Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska, Wyb. Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
Tel.: (071) 320 2464, fax.: (071) 328 4064
E-mail: jacek.skarzewski@pwr.wroc.pl

Wrocław, 9 maja 2015

Opinia

o pracy doktorskiej pana mgr. Dawida Łyżwy pt. "Wykorzystanie organokatalitycznej reakcji Michaela do otrzymania nitrowych prekursorów aminokwasów z IV-rzędowym centrum stereogenicznym"

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opisuje badania przeprowadzone przez Autora pod kierunkiem pana prof. Janusza Jurczaka oraz pana dr. Piotra Kwiatkowskiego (promotora pomocniczego) w Pracowni Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Praca związana jest z tematyką badawczą uprawianą od wielu lat w Laboratoriach kierowanych przez Promotora. Badania dotyczą wykorzystania reakcji katalitycznych do syntezy enancjomerycznych bloków budulcowych, stosowanych następnie do otrzymywania ważnych produktów, zwykle o zastosowaniach farmakologicznych. W tym przypadku chodzi o prekursory nienaturalnych aminokwasów, związków, które po wbudowaniu do łańcucha peptydowego, modyfikują jego własności fizjologiczne.

We wstępnej części dysertacji pan mgr Łyżwa stwierdza, że celem jego prac doświadczalnych, a zarazem wyraźnie sprecyzowaną (na str. 13) tezę pracy doktorskiej jest otrzymanie serii nowych α - i γ -aminokwasów, zawierających IV-rzędowe centrum stereogeniczne. Precyzuje, iż do tych cząsteczek docelowych będzie zmierzał wykorzystując organokatalizowane reakcje addycji Michaela α -nitroestrów do α,β -nienasyconych estrów oraz nitrometanu do β -trifluorometylowych pochodnych α,β -nienasyconych amidów. Biorąc pod uwagę przewidywane trudności związane z

generowaniem w kluczowych reakcjach IV-rzędowych centrów stereogenicznych planuje też zbadanie tych procesów w warunkach wysokiego ciśnienia hydrostatycznego.

Jakkolwiek katalizowane związkami organicznymi enancjoselektywne metody syntezy mają już dość długą i bogatą historię, to ciągle jest pole dla poszukiwania nowych układów katalitycznych, a także dla zastosowań znanych już substancji katalitycznych, aktywnych w nowych, prowadzących do ważnych produktów, reakcjach. Do takiej właśnie kategorii należą badania podjęte przez Doktoranta. Rozszerzenie możliwości skutecznej syntezy układów posiadających IV-rzędowe centrum stereogeniczne uważam za bardzo ważne, a tym samym wybór tematu za spełniający wysokie standardy nowości naukowej. Postawione i skutecznie zrealizowane zadania badawcze oceniam bardzo pozytywnie.

Dysertacja napisana jest w sposób klasyczny. Rozpoczyna ją wstęp, w którym na 2 stronach sprecyzowane zostały ogólne zamierzenia badawcze, stanowiące zarazem tezę rozprawy doktorskiej. Rozdziały przedstawiające stan wiedzy dotyczą kolejno mechanizmów organokatalizy, katalizowanych reakcji addycji alifatycznych związków nitrowych typu Michaela (1,4) i typu reakcji Henry'ego (1,2), wykorzystania w katalizowanych reakcjach nitro-olefin, a na zakończenie omówiona została ...„szczegółowo, aczkolwiek pokrótce” (str 79) organokataliza z wykorzystaniem techniki wysokociśnieniowej. Ten ostatni aspekt został szerzej przedstawiony w rozdziale pt. „Non-Classical Activation of Organocatalytic Reactions” w trzytomowej monografii *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, Ed. P. I. Dalko, VCH-Wiley, 2013, a autorami rozdziału są P. Kwiatkowski, K. Dudziński i D. Łyżwa. Z pewnym zdziwieniem stwierdzam, że ani ten rozdział, ani cała monografia nie są cytowane w dysertacji. W rozdziale przedstawiającym stan wiedzy zreferowane zostały tylko wybrane prace, a i tak spis cytowanej literatury obejmuje ponad 220 pozycji. Moim zdaniem, wszystkie najważniejsze oryginalne prace, bezpośrednio odnoszące się do głównego tematu rozprawy, zostały tu uwzględnione. Referując bardzo obszerny materiał trudno zupełnie ustrzec się od pomyłek. Za taką uznaję potraktowanie katalizowanej addycji 2-metylomalonianu dimetylu do nitrostyrenu jako reakcji generującej centrum stereogeniczne na IV-rzędowym atomie węgla (Schemat 33,

str. 71 i komentarz, str. 74). Czasami Autora zawodzi wycucie językowe; np. gdy stwierdza, że ...”Zastosowanie kwasu trifluorooctowego pozwoliło nam *nieznacznie wyeliminować* ten efekt ...” (str. 84).

Niezależnie od tych drobnych uwag, ten fragment rozprawy dowodzi kompetencji Autora i świadczy o znajomości zarówno ogólnych zasad syntezy organicznej i mechanizmów katalitycznych, jak i głównych rezultatów szczegółowych prac poprzedników.

Realizację przedstawionych zamierzeń opisano w rozdziale zatytułowanym „Badania własne”. Szczegółowy opis własnych eksperymentów poprzedzony został krótkim wstępem, jeszcze raz wymieniającym dwa główne zadania: enancjoselektywną syntezę pochodnych kwasu piroglutaminowego i zbadanie asymetrycznej addycji nitrometanu do β -trifluorometylowych α,β -nienasyconych akceptorów Michaela.

Opisując genezę projektu Doktorant wspomina swoje początkowe próby alkilowania α -nitropropionianu izopropylu. Stwierdza „z *dużą pewnością*, że w wyniku oderwania protonu α ... powstaje α -nitroakrylan izopropylu”. To interesująca obserwacja (str. 90); warto jeszcze rozważyć co jest potrzebnym tu utleniaczem i jaki jest produkt redukcji tego utleniacza. Przystępując do właściwej części projektu Autor przeprowadził *screening* katalizatorów w modelowych reakcjach: Henry’ego estrów kwasu α -nitropropionowego z formaldehydem i Michaela z akroleiną i jako najlepszy wyłonił tiomocznikową pochodną 9-*epi*-aminodihydrochininy (**17**). Niestety, reakcje addycji ze „zwykłymi” akrylanami nie dawały wyników. Aby zwiększyć reaktywność estrowego akceptora Michaela mgr Łyżwa zastosował ester alkoholu heksafluoroizopropylowego i uzyskał pożądany addukt z 66% wydajnością i 40% e.e. Dalsza optymalizacja wyłoniła warunki pozwalające na wynik 98% i 72% e.e. Krystalizacja dała produkt o 99% e.e. Dla monokryształu przeprowadzono analizę rentgenostrukturalną, co pozwoliło na określenie konfiguracji absolutnej. Wykorzystując otrzymaną kolekcję różnych α -nitroestrów, Doktorant otrzymał odpowiednią serię enancjowzbogconych adduktów. Znalezione po kilku próbach odpowiednie warunki redukcji grupy nitrowej i wysokowydajne przekształcenie produktu zakończyło

zaplanowaną syntezę czwartorzędowej chiralnej pochodnej glutaminy, chronionej komplementarnymi grupami zabezpieczającymi.

Drugi projekt, zgodnie z zamierzeniami wykorzystywał prowadzoną pod zwiększonym ciśnieniem (5-10 kbar), katalizowaną przez **17** reakcję addycji nitrometanu do β -trifluorometylowych pochodnych α,β -nienasyconych amidów. Materiały wyjściowe do tej reakcji Autor syntetyzował stosując reakcje stabilizowanych ylidów Wittiga z trifluorometyloketonami. W rezultacie uzyskał kolekcję ok. 30 substratów i związki te poddał tytułowej reakcji Michaela, otrzymując 20 adduktów o nadmiarach enancjomerycznych 75-99%. Skuteczna redukcja grupy nitrowej i otwarcie utworzonego α -pirolidonu dała pięć różnych β -trifluorometylowanych- γ -aminokwasów, analogów stosowanych środków leczniczych.

Moim zdaniem syntetyczna część zadania została wykonana z sukcesem, a otrzymane pośrednie i końcowe produkty zostały poprawnie scharakteryzowane i opisane. Warta podkreślenia jest zademonstrowana biegłość w wydzielaniu produktów oraz sprawna interpretacja widm i właściwe wnioski dotyczące struktury wyciągnięte na podstawie technik ^{13}C i ^1H NMR. Muszę jednak zauważyć, że przed publikacją nowe związki będą musiały być jeszcze poddane analizie HR MS lub/i analizie elementarnej. W części eksperymentalnej brakuje odnośników do prac opisujących związki już znane. Widma podane dla związku **25** nieco odbiegają od spodziewanych (i opisanych w literaturze).

Rozprawa jest napisana w zdecydowanej większości poprawnym językiem, a stosowana nomenklatura chemiczna jest prawidłowa.

Moje komentarze i wątpliwości oraz dostrzeżone usterki redakcyjne nie deprecjonują wartości naukowej przeprowadzonych badań, które oceniam, podobnie jak Autor (str. 138), bardzo wysoko. Podkreślam tu zwłaszcza znaczenie naukowe syntezy nowych chiralnych związków o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym, szeroki zakres wykonanych prac oraz bardzo dobre opanowanie przez Autora warsztatu chemika-syntetyka i poprawne posługiwanie się metodami analizy strukturalnej.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania stawiane takim pracom przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule

naukowym (Dz. U. z 2003, Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie pana mgr Dawida Łyżwy do dalszych etapów przewodu.

Biorąc pod uwagę znaczenie naukowe osiągniętych wyników i uparte, wbrew napotykanym trudnościom, dążenie do realizacji założonych celów, a także całkowity dorobek naukowy, w tym, oprócz wspomnianego już w recenzji rozdziału w prestiżowej monografii, także dwóch oryginalnych publikacji w *Org. Lett.* (**2011**, 13, 3624-3627 i **2012**, 14, 1540-1543; wg. Web of Science 40 niezależnych cytowań) proszę o rozważenie możliwości wyróżnienia dokonań Doktoranta.





INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Profesor Sławomir Jarosz

01-224 Warszawa
ul. Kasprzaka 44/52
Tel. (22) 343 23 20
Fax.: (22) 632 66 81
E-mail: slawomir.jarosz@icho.edu.pl

Warszawa 5 maja 2015 r.

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Dawida Łyżwy pt.

”Wykorzystanie organokatalitycznej reakcji Michaela do otrzymywania nitrowych prekursorów aminokwasów z IV-rzędowym centrum stereogenicznym”

wykonanej w Pracowni Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
Wydziału Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego,
pod kierunkiem profesora Janusza Jurczaka
i dr Piotra Kwiatkowskiego (promotor pomocniczy)

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr Dawida Łyżwy ma charakter klasyczny i składa się z krótkiego wstępu omawiającego założenia i cel pracy, części literaturowej, omówienia wyników badań własnych, podsumowania i wniosków oraz części doświadczalnej. Przypisy literaturowe (ponad 230) znajdują się w stopkach na odpowiednich stronach doktoratu liczącego blisko 200 stron.

Jak pisze doktorant we wstępie: „*Nowe egzogenne aminokwasy są obiektami zainteresowania współczesnej chemii leków, farmakologii oraz biotechnologii*”. Nic dziwnego, że cel jaki postawił przed sobą dotyczył właśnie metodologii ich syntezy. Głównym zadaniem było zbadanie reakcji tworzenia czwartorzędowego centrum stereogenicznego w warunkach organokatalizy. W szczególności doktorant postanowił zająć się opracowaniem metodyki tworzenia chiralnych, optycznie czynnych, α,α -dipodstawionych pochodnych aminokwasów na drodze addycji nitrooctanów do akrylanów. Jest to sprecyzowane na str. 87 gdzie podaje, że postanowił „*opracować enancjoselektywną syntezę α -alkilowych pochodnych kwasu piroglutaminowego*”. Katalizatorem tej reakcji miał być związek oparty na szkielecie alkaloidu kory chinowca (Schemat 43). Kolejne, moim zdaniem dużo trudniejsze, zadanie to zbadanie asymetrycznej addycji nitrometanu do β,β -podstawionych akceptorów Michaela, w warunkach organokatalizy.

Obszerna część literaturowa (ponad 70 stron) jest podzielona na cztery główne podrozdziały i stanowi znakomite wprowadzenie w tematykę realizowaną przez doktoranta. Pierwsze trzy dotyczą omówienia asymetrycznej organokatalizy ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania nitroalkanów i nitroalkenów w syntezie organicznej. Ostatni, dość skromny objętościowo rozdział, omawia asymetryczną organokatalizę z wykorzystaniem techniki wysokociśnieniowej. Jest to tematyka dość słabo poznana, mimo że pierwsza ‘organokatalityczna’ praca pod wysokim ciśnieniem

została opublikowana już w roku 1981 (Matsumoto i współpracownicy). Od tej pory pojawiły się tylko dość nieliczne prace z tej dziedziny, w tym kilka dr. Piotra Kwiatkowskiego, promotora pomocniczego doktoratu mgr. Łyżwy. Eksperymenty wysokociśnieniowe zostały zrealizowane w laboratorium promotora, prof. Janusza Jurczaka, które jest unikalne w skali światowej. Prof. Jurczak z olbrzymim powodzeniem wykorzystywał (i wykorzystuje) technikę wysokociśnieniową w syntezach związków trudnych (lub niemożliwych) do otrzymania w normalnych warunkach. Nie będę omawiał tej, znakomicie napisanej, części rozprawy doktorskiej. Chciałbym tylko nadmienić, że mgr Dawid Łyżwa przedstawił bardzo obfity materiał w sposób jasny i przejrzysty, uwypuklając najważniejsze fakty i nie podając zbędnych szczegółów eksperymentalnych. Materiał jest zilustrowany znakomitą grafiką, która bardzo zwiększa ‘przyswajalność’ tekstu, jak również ułatwia śledzenie dokonań doktoranta, którego badania lokują się w jednym z głównych nurtów badawczych współczesnej chemii organicznej jakim jest synteza asymetryczna.

Na początku badań własnych (rozdział 3.2.) doktorant opisuje asymetryczną organokatalityczną reakcję addycji α -nitroestrów do akrylanów. Jak zaznacza mgr Łyżwa: „*Już pierwsze eksperymenty dowiodły, że jest to temat bardzo trudny*”. Krótko opisane są nieudane (lub niezbyt udane) eksperymenty addycji bromku benzylu do nitrooctanów w warunkach PTC, z użyciem optycznie czynnych katalizatorów 1-4 (str. 89). Optymalizując powyższą reakcję w wersji achiralnej, doktorant zaznacza (str. 93): „... *zapropomowałem użycie suchego węgla potasu oraz bromku tetrabutylamonowego*.” Taka ‘propozycja’ była opublikowana przez twórcę metody, profesora M. Mąkoszę, na początku lat 70-tych; uważam, że doktorant powinien podać odpowiedni odnośnik do tej publikacji. Kolejny etap (po nieudanych eksperymentach asymetrycznego alkilowania) dotyczył próby opracowania organokatalitycznej wersji asymetrycznego fluorowania α -nitroestrów. Również ten etap nie zakończył się powodzeniem gdyż doktorant otrzymał tylko znikome ilości pożądaných produktów (str. 92). Dopiero przeprowadzenie reakcji fluorowania w wersji PTC pozwoliło na otrzymanie odpowiednich produktów z wydajnościami dochodzącymi nawet do 98%, ale jednak znikomymi czystościami optycznymi (12% ee; schemat 51, str. 93). Doktorant „*ostatecznie stwierdził, że fluorowanie nitroestrów wymaga znacznej ilości pracy oraz czasu*” (str. 94) i postanowił zająć się reakcją addycji α -nitroestrów do α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Temu zagadnieniu poświęcona jest dalsza część pracy mgr. Łyżwy.

W rozdziale 3.2.2. zatytułowanym ‘*Metody otrzymywania α -nitroestrów*’ opisana jest dokładnie synteza ich prekursorów, α -bromopropionianów z kwasu α -bromo-propionowego; uważam, że szczegółowe opisy tych syntez można pominąć. Otrzymane przez doktoranta nitroestry zostały użyte (rozdział 3.2.4.) w reakcji 1,4-addycji do α,β -nienasyconych estrów. Generowane jest nowe centrum stereogeniczne i – jeśli reakcja jest prowadzona w obecności optycznie czynnego organokatalizatora – powstają wzbogacone enancjomerycznie produkty z czwartorzędowym centrum stereogenicznym; ich czystość optyczna waha się w granicach od 40 do 72% ee (schemat 69 str. 108 oraz schemat 71 str. 111).

Ustalenie konfiguracji absolutnej czwartorzędowego centrum stereogenicznego jest sprawą niebanalną. Na szczęście jeden z produktów (74) był krystaliczny, co umożliwiło jednoznaczne przypisanie jego struktury (rys. 26 str. 114). Otrzymane przez mgr. Łyżwę produkty miały posłużyć do syntezy pochodnych kwasu piroglutaminowego. Czwartorzędowe jego pochodne stanowią ważny motyw strukturalny wielu substancji biologicznie czynnych. Redukcja otrzymanych uprzed-

nio adduktów ($\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$; schemat 74, str. 116) prowadziła do cyklicznych, optycznie czynnych produktów z dobrymi wydajnościami.

Kolejny rozdział (3.3. od str. 117) omawia addycję Michaela nitrometanu do α,β -nienasyconych amidów. Reakcja ta, katalizowana chiralnym organokatalizatorem, biegnie bardzo słabo w warunkach normalnych (wyd. $< 5\%$) natomiast znakomicie w warunkach wysokociśnieniowych (10 kbar, 99% oraz 98% ee) co pokazano w schemacie 83 na str. 122. W tym schemacie narysowano amid o geometrii *E*-wiązania podwójnego, w którym w pozycji terminalnej znajdują się dwa podstawniki.

Te nienasycone substraty doktorant otrzymał w reakcji odpowiedniego trifluorometylo ketonu i stabilizowanego odczynnika Wittiga (Schemat 84 str. 123). Powstawała mieszanina obu izomerów geometrycznych (*E/Z*), przy czym jeden z nich powstawał w zdecydowanej przewadze: od 99:1 do 86:14 (rys. 32, str. 125). Określenie konfiguracji olefin typu $\text{R}_2\text{C}=\text{CH-R}$ nie jest rzeczą prostą. Nie bardzo wiem na jakiej podstawie doktorant przypisuje dominującemu izomerowi konfigurację *E*, tj. taką, gdzie grupa CF_3 i amidowa są w relacji *anti* (*trans*). Jedyna informacja na ten temat znajduje się na str. 126 (rys. 33), gdzie autor przedstawia widma ^1H - i ^{19}F - mieszanki *E/Z* (ok. 10:1); oba izomery znacząco różnią się przesunięciami chemicznymi. Na podstawie NMR doktorant był w stanie określić proporcje izomerów geometrycznych. Dlaczego jednak przyjął, że sygnały w wyższym polu są związane z izomerem *E* a w niższym *Z*?? Wydaje mi się, że jednoznaczna odpowiedź dałoby widmo NOE. Jeśli proton na wiązaniu podwójnym i grupa fenyłowa znajdują się po jednej stronie a grupa CF_3 po przeciwnej (izomer *E*), to przy naświetlaniu tego protonu powinna być widoczna odpowiedź w grupie fenyłowej. Dla izomeru *Z* gdzie relacja *H-Ph* jest *anti* nie powinniśmy obserwować żadnego efektu.

Przyjmując jednak, że geometria jest taka jak pisze doktorant, zastanawiam się, dlaczego opisuje on reakcję biegnącą dla izomeru *E* a dokładną jej analizę przeprowadza dla izomeru *Z*. Nie jest to tylko pomyłka 'słowna' gdyż **wzory są różne!** W schemacie 44 (str. 88), 76 (str. 118), 78 (str. 119) i kilku innych główny substrat ma konfigurację *E*, tzn. grupa CF_3 oraz karbonyłowa (amidowa) są w relacji *anti* (*trans*). Tak samo jest na rysunku 32 (str. 125) gdzie doktorant przedstawił „*tylko część z ponad 30 związków, które udało się otrzymać*” (a co z resztą?? po co o niej wspomina?). W schemacie 85 (str. 127) autor przedstawia reakcję Michaela tego właśnie *E*-izomeru ze wskazaniem różnych organokatalizatorów. Tymczasem analizując wpływ ciśnienia na wydajność chemiczną oraz nadmiar enancjomeryczny produktu reakcji, robi to dla izomeru *Z* (Rys. 34, str. 129). Może to być jednorazowy błąd komputerowy, ale niestety w schemacie 87 (str. 130) znów pojawia się izomer *Z*. Jaki związek jest zatem substratem w tej reakcji: *E* czy *Z*-olefina??

W wysokociśnieniowej reakcji Michaela α,β -nienasyconych amidów (*E* czy też *Z*??) z nitrometanem w obecności różnych organokatalizatorów powstawały produkty o czystości ok. 98% ee. Oznacza to, że użyte musiały być **czyste** izomery geometryczne olefin gdyż, jak słusznie zaznacza doktorant na str. 126, oba izomery powinny prowadzić do produktów o przeciwnej konfiguracji nowopowstałego centrum stereogenicznego. Wszystkie otrzymane przez mgr. Łyżwę nienasycone amidy (rys. 32, str. 125) i są **mieszaninami** *E/Z*; doktorant opisując ich syntezę (część eksperymentalna, str. 162 i dalsze) tylko dość mgliście mówi o tym jak je wyizolował: „*powstały olej* [produkt *E/Z* reakcji Wittiga] *oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej*”. Uważam, że doktorant powinien wyraźnie zaznaczyć, że podana charakterystyka otrzymanych produktów dotyczy czystych izomerów *E* (czy też *Z*??) a nie mieszaniny.

Problem oznaczenia konfiguracji absolutnej adduktów z czwartorzędowym centrum stereogenicznym doktorant rozwiązał jak uprzednio tzn. za pomocą X-Ray wybranego produktu **118**, co pokazano na rys. 36 (str. 135). Dlaczego jednak ten rysunek zatytułowano „Wyniki RAS dla związku **116**”?

Czego dotyczą wartości $[\alpha]_D$ (część eksperymentalna) produktów otrzymanych w wyniku enancjoselektywnej syntezy: czystego enancjomerycznego produktu, czy też (wzbogaconej) mieszaniny? Przykładowo, czystość związku **120** (str. 172) oznaczono na 92% ee. Czy wartość $[\alpha]_D = 9.91$ (po co tak duża ‘dokładność’?) została zmierzona dla tej mieszanki, czy też dla czystego (wyizolowanego??) enancjomeru?? Podobnie wygląda sprawa dla związku **124** o czystości enancjomerycznej 90%.

Brak wyników analizy elementarnej; dla istotnych związków podano wartości HRMS. Dlaczego nazwa związku **47** (str. 147) jest angielska podczas gdy wszystkie inne są polskie? Rozdział 5.2.3. (str. 149) jest zatytułowany ‘Synteza racematów’. Ale w poprzednim rozdziale, opisującym syntezę substratów, też są racematy (wszystkie α -bromooctany oraz α -nitrooctany).

Większość α -bromoestrów otrzymanych przez doktoranta jest znanych i podawanie ich widm nie jest chyba konieczne bo są to związki ‘podręcznikowe’. Jeśli jednak doktorant podaje sygnały rezonansowe, to nie powinien ich błędnie przypisywać. Przykładowo, w widmie ^{13}C NMR bromopionianu benzyłu (**25**; str. 141) sygnał $\delta = 67.6$ jest przypisany do atomu węgla $-\text{CH}$, a sygnał 39.9 dla grupy CH_2 (jest tylko jedna taka grupa: benzyłowa) choć jest akurat na odwrót. W widmie związku **28**, sygnałowi $\text{R}-\underline{\text{CH}}(\text{Br})-\text{COR}$ przypisano wartość 84.2 ppm (chyba powinno być ok. 40-50 ppm tak jak we wszystkich innych związkach).

Praca ma bardzo staranną szatę graficzną i znalazłem tylko drobne pomyłki edytorskie. Niektóre przypisy literaturowe mają podwójną numerację jak np. praca K. Matsumoto, T. Uchida, *Chem. Lett.*, **1981**, 1673, która na str. 80 ma nr 209 a na str. 82 nr. 224. W schemacie 39 (str. 82) jest odniesienie do pracy Matsumoto z r. 1998. Tymczasem w odnośniku 225 podano (poprawnie), że ta praca ukazała się 10 lat wcześniej w 1988 r.

Mimo tych krytycznych i polemicznych uwag, pracę mgr. Dawida Łyżwy oceniam pozytywnie. Osiągnął on wiele wartościowych wyników poszerzających naszą wiedzę w tak ‘gorącej’ dziedzinie jaką jest organokataliza, a w szczególności w jej wysokociśnieniowa wersja, umożliwiającą stereoselektywną konstrukcję związków zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne.

Podsumowując stwierdzam, że Doktorant wykazał się dużą pracowitością, inwencją naukową i dociekliwością. Szkoda tylko, że w finalnej wersji rozprawy znalazły się niedociągnięcia i nieścisłości utrudniające dokładniejszą analizę złożonych procesów, które mgr Łyżwa badał. Uważam jednak, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia wszelkie warunki ustawy i wnoszę o dopuszczenie magistra Dawida Łyżwy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

