

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Sebastiana Basia zatytułowanej
„Enancjo- i diastereoselektywne reakcje hydroksyketonów z aldehydami
katalizowane aminami trzeciorzędowymi”**

Na ostatnie dwie dekady przypada burzliwy rozwój organokatalizy enancjoselektywnej, czyli metod syntezy asymetrycznej z wykorzystaniem niewielkich, chiralnych związków organicznych w roli katalizatorów. Współcześnie organokataliza traktowana jest jako ważna, lecz komplementarna raczej niż konkurencyjna metoda wobec katalizy z wykorzystaniem chiralnych kompleksów metali czy biotechnologii, do syntezy nieracemicznych związków organicznych. Wśród tych metod, stereoselektywne reakcje tworzenia wiązań C-C, na czele z reakcją aldolową zajmują centralną pozycję. Reakcja aldolowa jest do perfekcji opanowana w Naturze, jako kluczowy sposób otrzymywania cukrów a aldolazy czyli enzymy ją katalizujące stanowią inspirację i wyzwanie dla opracowywania katalizatorów dorównujących im wydajnością, enancjo- i diastereoselektywnością. W laboratoriach chemicznych kontrolowanie tej samej reakcji jest trudne i praktycznie każda jej odmiana wymaga forsownego optymalizowania oraz dobierania najlepszego katalizatora a wyniki i tak często bywają mizerne w konkurencji z aldolazami.

W takim to wymagającym obszarze stereoselektywnej reakcji aldolowej lokują się m. in. badania zespołu prowadzonego przez Prof. Jacka Młynarskiego, pod opieką którego Pan mgr inż. Sebastian Baś realizował doktorat. Jego tematem było opracowanie efektywnej, organokatalitycznej wersji stereoselektywnej reakcji aldolowej dla układu aromatycznego hydroksyketonu jako donora i aldehydów alifatycznych jako akceptorów. Substraty te stanowią jedną z „trudnych” wersji reakcji aldolowej, lecz ich produkty są jednocześnie atrakcyjnymi dla syntezy złożonych związków, zwłaszcza cukrów i ich pochodnych.

Praca Pana mgr Sebastiana Basia zawiera się na 163 stronach tekstu i charakteryzuje się klasycznym i dobrze wyważonym ujęciem materiału, tzn. rozprawę otwiera precyzyjnie zdefiniowany cel pracy, po czym następuje część literaturowa (obejmując 65 stron tekstu). Następnie mamy najobszerniejszą część referującą badania własne oraz podsumowanie (49 stron) a także kończącą dzieło część eksperymentalną nieco dziwacznie podzieloną na dwie sekcje- preparatykę oraz dane eksperymentalne (łącznie 35 stron).

Część literaturowa rozprawy dotycząca stereokontrolowanej reakcji aldolowej oraz zastosowań organokatalizy na tym polu napisana jest bardzo klarownie i systematycznie. Pan mgr Baś prowadzi czytelnika od wstępnych informacji, stopniowo ukazując bogactwo dokonań w organokatalitycznej reakcji aldolowej, swobodnie porusza się w jej mechanizmach oraz elegancko kontrastuje metody chemiczne z enzymatycznymi. Podoba mnie się przedstawienie stereokontrolowanej reakcji aldolowej ze względu na strukturę organokatalizatora – aminy drugo-, pierwszo- oraz trzeciorzędowej. Mimo bogactwa zaprezentowanych informacji, Autor umiejętnie dobiera przykłady oraz buduje napięcie, w odniesieniu do aspektów organokatalizy eksplorowanych następnie w swoim doktoracie

(zwłaszcza w części pracy zatytułowanej „inspiracja dla badań własnych”). Część literaturowa pracy jest napisana ze swadą oraz wskazuje, że doktorant okazał się utalentowanym uczniem swego, znanego z dużej erudycji Promotora. Mimo tej pochwalnej lecz zasłużonej laurki, rolę recenzenta jest zgłaszać uwagi krytyczne i polemiczne co też czynię niniejszym w odniesieniu do części literaturowej.

Cały akapit ze stron 14 i 15 jest mocno dyskusyjny. Biotechnologia jest w stanie dostarczyć perfekcyjnego enzymu dla każdej reakcji, zwłaszcza poprzez różne techniki mutacji np. „*site directed mutagenesis*” a stabilność enzymów też nie jest zbyt problematyczna. Natomiast koszt organokatalizy nie jest najniższy wbrew stwierdzeniu Autora, ponieważ standardowe załadowanie na poziomie 10% mol lub więcej często oznacza stosowanie porównywalnej ilości organokatalizatora i substratu. Na marginesie, nieco dalej jakby w opozycji do swego stwierdzenia (str. 26) Autor podaje załadowanie enzymów na poziomie 0.0004 mol%. Kolejnym wątpliwym stwierdzeniem jest przemysłowa organokataliza podana jako „jedna z ważniejszych gałęzi nowoczesnej syntezy organicznej...” (str. 14) – prosiłbym o przykłady tak mocnego stwierdzenia.

Z innych usterek wymienię sformułowanie „*poziom kontroli enancjomerycznej*” (str. 20) – błędne określenie, rozumiem, że zastosowane w znaczeniu kontroli enancjoselektywności reakcji. Podobnie dziwaczne określenie „*uzyskanie odpowiedniego stopnia asymetrii*” (str. 39) mniemam także zostało użyte w znaczeniu przedstawionym wyżej. I na koniec mała korekta, alkaloidy chinowca jako organokatalizatory zostały zastosowane już w pierwszej a nie jak pisze Autor na stronie 65, drugiej połowie XX w – praca Brediga z 1912 jest klasyczna dla organokatalizy alkaloidami.

W kolejnej części pracy „badania własne” Autor precyzyjnie definiuje cel doktoratu, którym było opracowanie organokatalitycznej wersji enancjoselektywnej lub diastereoselektywnej reakcji aldolowej ketonów aromatycznych z aldehydami alifatycznymi i polihydroksylowymi („cukrowymi”). Enancjoselektywne reakcje realizowane były z wykorzystaniem achiralnych substratów, natomiast w diastereoselektywnej wersji reakcji aldolowej stosowano nieracemiczne, chronione aldehydy głównie glicerynowy. Ostatecznie, użyteczność opracowanej metody miała być sprawdzona w warunkach bojowych, to jest do syntez bardziej złożonych pochodnych cukrów.

Opracowanie enancjoselektywnej wersji reakcji aldolowej ketonów aromatycznych Autor logicznie rozpoczyna od skringu katalizatorów w modelowej reakcji 2-hydroksyacetonu z aldehydem walerianowym. Próby prowadzone z użyciem proliny i jej pochodnych a także 1,2-diaminocykloheksanu i pochodnych oraz aminokwasów i amidów pochodnych 1,2-diamino-1,2-difenyloetanu niezależnie od modyfikacji warunków, stosowania dodatków nie prowadziły do uzyskania pożądaných produktów. Próba tłumaczenia niepowodzenia tych reakcji sugerująca utrudnione tworzenie enaminy wskutek sprzężenia pierścienia aromatycznego z grupą karbonylową mogłaby być w miarę łatwo sprawdzona za pomocą metod obliczeniowych – szkoda, że Autor nie podjął tego wyzwania.

Kolejną grupą katalizatorów zastosowanych do skringu były achiralne i chiralne aminy trzeciorzędowe. W tym przypadku udało się zaobserwować znaczącą aktywację substratów. I tak, zastosowanie DBU dało 71% odpowiedniego aldolu z dobrą diastereoselektywnością 80:20 *syn/anti*. Zastosowanie chiralnych amin trzeciorzędowych dało słabe rezultaty, niewielką wydajność (do ok. 30%) oraz niski nadmiar enancjomeryczny (do 35%). Jedynie diastereoselektywność faworyzująca powstanie produktu *syn* była na bardzo wysokim poziomie (do 96:4). Spośród wszystkich amin trzeciorzędowych najlepsze wyniki dało zastosowanie alkaloidów chinowca, zwłaszcza cynchoniny, chociaż nawet dla niej poza wysoką diastereoselektywnością, tak wydajność (31%) jak i enancjoselektywność (35%) były niezadowalające. W związku z tym Autor decyduje się przebadać większą kolekcję pochodnych alkaloidów chinowca modyfikowanych w różnych miejscach – grupie hydroksylowej, pierścieniu chinolinowym, w grupie winylowej oraz na atomie azotu fragmentu chinuklidyny. Niektóre z testowanych pochodnych np. 9-aminoalkaloidy, tiomoczniki czy kupreiny, stanowią użyteczne organokatalizatory innych reakcji stąd ich użycie było z wszech miar uzasadnione (choć brakuje np. dimerycznych ligandów ftalazynowych) a niektóre wydają się być wzięte nieco pochopnie np. mesylany czy produkty addycji bromu do grupy winylowej. Niestety zastosowanie licznych pochodnych alkaloidów chinowca nie dało lepszych wyników od tych otrzymanych dla niezmodyfikowanej cynchoniny. Próba wytłumaczenia niepowodzeń w oparciu o analizę konformacyjną alkaloidów jest zbyt spekulatywna – Autor nie prowadził badań w tym zakresie. Wobec braku lepszego katalizatora Autor podejmuje następnie szereg heroicznym działań w kierunku optymalizacji efektywności reakcji modelowej katalizowanej cynchoniną. Te szeroko zakrojone, dobrze zaplanowane i zrealizowane prace (tę część można pokazywać jako wzorcową dla optymalizacji reakcji enancjoselektywnych) uwieńczone zostały niestety tylko częściowym sukcesem. Produkt modelowej reakcji aldolowej udaje się otrzymywać z wydajnością 34%, enancjoselektywnością 60% ee oraz diastereoselektywnością 91:9 (w przewadze *syn*). Podobne prace wykonane dla drugiego donora (2-furylohydroksymetyloketonu) pozwoliły otrzymać odpowiedni aldol z podobną efektywnością (34% wydajności, 55% ee oraz 93:7 stosunek diastereoizomerów *syn/anti*). Kolejnym etapem pracy było zbadanie jej zakresu stosowalności w odniesieniu do innych, różnych donorów i akceptorów. Zaobserwowano, że zastosowanie α -hydroksyacetonów posiadających pierścieniu arylovym grupę elektronoakceptorową znacząco poprawia efektywność reakcji. Podobnie, zastosowanie innych, „łatwiejszych” akceptorów np. aldehydów podstawionych w pozycji α umożliwia uzyskanie lepszej kontroli stereochemicznej reakcji aldolowej, jednak kosztem obniżenia wydajności. Odpowiednia kombinacja optymalnego donora i akceptora umożliwia otrzymywanie aldoli z lepszą efektywnością a całość tych prac została już opublikowana.

Kolejną część badań stanowiły aldolowe reakcje diastereoselektywne aromatycznych hydroksyketonów z nieracemicznymi aldehydami, głównie chronionym aldehydem (*R*)-glicerynowym. Okazało się, że kontrola diastereoselektywności w tych reakcjach związana jest jedynie z obecnością centrum stereogenicznego w aldehydzie, bowiem niezależnie od

konfiguracji zastosowanych alkaloidów chinowca wyniki są porównywalne z analogicznymi reakcjami katalizowanymi przez trzeciorzędowe aminy achiralne. Ten trend obserwowany był także dla innych aldehydów. Ostatnim fragmentem pracy była demonstracja wykorzystania opracowanej metodologii do syntezy enancjomerycznych pochodnych cukrowych, a mianowicie kwasu arabinozowego oraz kwasu 2-ketoglukonowego. Ta część została potraktowana nieco pobieżnie ponieważ nie odnalazłem parametrów stereochemicznych związków pośrednich oraz docelowych produktów. Nie wiem także jak ustalano konfigurację absolutną – wzory prezentują określony stereoizomer produktu. Dziwi mnie także nadspodziewanie wysoka wydajność reakcji aldolowej realizowanej w dużej skali (str. 118) wynosząca 98% w stosunku do podanej w tabeli 31 wydajności 64%. Brakuje mi informacji na temat czystości enancjomerycznej stosowanych aldehydów – są one podatne na racemizację stąd dla bezpieczeństwa warto znać ich skład enancjomeryczny przed użyciem do reakcji (w części eksperymentalnej przy charakterystyce tych związków też nie ma odpowiednich danych).

Ostatnim fragmentem pracy jest część eksperymentalna. Jest ona generalnie starannie opracowana, jednak w odniesieniu do cząsteczek chiralnych warto by podawać dodatkowo ich skręcalność właściwą a dla pochodnych cukrowych z ostatniej części nie ma ich charakterystyki stereochemicznej.

Praca doktorska Pana mgr inż. Sebastiana Basia jest starannie opracowana oraz zilustrowana, niestety jej piętą achillesową jest nazewnictwo i język chemiczny, z którym to Autor poczyna sobie dość swobodnie i wykazuje wiele kreatywności.

Na przykład: alkaloidy *Cinchona* – raczej alkaloidy chinowca lub kory chinowej, aldehydy hydroksylowe i tiolowe (str. 50) poprawniej byłoby hydroksyaldehydy i tioaldehydy. Nie znany mi jest klucz według którego raz nazwy są angielskie Epothilon (str. 29), raz trochę spolszczone baccatyna III (str. 24), prelacton B (str. 36) a raz w całości polskie - taksol, hirsutyna, littoralizon.

W nazewnictwie szczególnie zwróciły moją uwagę:

„Nieprolinowe aminy” (str. 48)

„Diaminy złożone z grup pierwszo- i trzeciorzędowych” (str. 57)

„tryflowa grupa amidowa” (str. 59)

„ α -karbonyloestry” (str. 60)

„Cykloheksylodiamina” (chodzi o *trans*-1,2-diaminocykloheksan, str. 62)

„Presubstraty” (str. 67)

„C2-symetryczny podwójny amid” (str. 79)

„NH2-9-anhydro-cynchonina” (str. 87, 125)

„C.9-amina” (str. 87)

Ponadto chciałbym zapytać co Autor miał na myśli pisząc „innovacyjne katalizatory”? (str. 48) – wszystkie katalizatory projektuje lub wyszukuje się tak aby uzyskać wysoką kontrolę enancjoselektywności oraz efektywność.

Podawanie numerów związków lub katalizatorów zamiast ich nazw jest nieco męczące dla czytelnika pracy. I tak, mamy na przykład na str. 56 „wykorzystując 146 w reakcji acyklicznie zabezpieczonego 66 z aldehydem 77”. W końcu nauczyłem się, że nr 33 to prolina a 172 to cynchonina – ale wydaje się, że w odniesieniu do molekuł często przywoływanych lub o krótkich nazwach jej podanie znacząco ułatwiłoby lekturę.

Kilka zauważonych błędów: str. 46-7, feromon 132 – nie jest octanem a jego prekursor to związek 131 a nie jak podano w tekście związek 95, str. 89 „hydroliza grupy metoksyłowej” – odblokowanie tej grupy to nie jest reakcja hydrolizy.

Reasumując, Pan magister inż. Sebastian Baś wykonał ambitny i ciekawy projekt badawczy generalnie zakończony sukcesem, obejmujący zarówno wyrafinowaną syntezę organiczną jak i wykorzystanie licznych technik instrumentalnych. Część z prezentowanego materiału została już opublikowana (Eur. J. Org. Chem.) oraz zaprezentowana w formie komunikatów na licznych konferencjach. Stwierdzam zatem, że praca całkowicie spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami) i z pełnym przekonaniem wnoszę o dopuszczenie Pana mgr inż. Sebastiana Basia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Dr hab. Karol Kacprzak