

**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](mailto:jacek.skarzewski@pwr.wroc.pl)

Wrocław, 18 sierpnia 2014

### Opinia

o pracy doktorskiej pana mgr inż. Sebastiana Basia pt. "Enancjo- i diastereoselektywne reakcje hydroksyketonów z aldehydami katalizowane aminami trzeciorzędowymi"

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opisuje badania przeprowadzone przez Autora pod kierunkiem pana prof. dr hab. Jacka Młynarskiego w Zakładzie Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Praca ta stanowi kontynuację studiów wcześniejszych i związana jest z tematyką badawczą uprawianą ze znakomitymi rezultatami w Laboratorium Promotora. Badania dotyczą katalizowanych stereoselektywnych reakcji aldolowych i ich wykorzystania do syntezy ważnych produktów.

Zamiarem Autora było opracowanie efektywnej metody pozwalającej na prowadzenie w warunkach organokatalitycznych reakcji aldolowej pomiędzy pochodnymi  $\alpha$ -hydroksyacetonu i aldehydami alifatycznymi o prostym łańcuchu, a także podstawionymi aldehydami enancjomerycznymi. Taka wersja reakcji aldolowej miała bardzo nieliczne opisane w literaturze precedensy. Z drugiej jednak strony, oczekiwane w jej wyniku produkty miały posłużyć do syntezy analogów monosacharydów występujących w przyrodzie. Tak postawione zadanie stanowi moim zdaniem poważne wyzwanie. Doktorant musiał zmierzyć się z przypadkami tzw. trudnych substratów, dla których przeprowadzono już wiele prób katalitycznych, a tylko bardzo nieliczne wyniki można uznać za co najwyżej obiecujące. Reasumując, tak postawione i zrealizowane zadanie badawcze oceniam bardzo wysoko.

Dysertacja napisana jest w sposób klasyczny. Rozpoczyna ją wstęp (Cel pracy, str. 7), w którym sprecyzowane zostały ogólne zamierzenia, stanowiące zarazem tezę rozprawy doktorskiej. Zamierzenia te, a także inspiracje wynikające z doświadczeń poprzedników, zostały sprecyzowane bardziej szczegółowo na wstępie do rozdziału pt. „Badania własne”. W rozdziale zatytułowanym „Zakres teoretyczny pracy” na ok. 60 stronach omówiono wybrane, ważne aspekty stereoselektywnej reakcji aldolowej katalizowanej przede wszystkim aminami drugo- i pierwszorzędowymi. W tej części zacytowanych zostało ok. 170 prac oryginalnych, w ogromnej większości pochodzących z ostatnich 5 lat. O tym, jak szeroki i „gorący” jest to temat może świadczyć liczba ok. 1600 publikacji indeksowanych w Web of Science dla <aldol reaction & organocatalysis>, w tym, w ciągu ostatnich 5 lat po ok. 140 rocznie. Wśród nich jest już 120 opracowań przeglądowych, w tym także publikacja Doktoranta (J. Młynarski, S. Baś, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 577-587; 4 cyt. niezależnych.), cytująca 51 prac oryginalnych, a dotycząca ostatnich, pięcioletnich postępów w dziedzinie asymetrycznej reakcji aldolowej w wodzie.

Sam tekst rozdziału przedstawiającego stan wiedzy jest napisany zrozumiale i świadczy o dobrej znajomości zarówno ogólnych zasad organokatalizy, jak i głównych rezultatów prac poprzedników. Rozważając ogólny mechanizm reakcji aldolowej mgr Baś wskazał jej „wąskie gardła” i w tym kontekście przedyskutował możliwe typy efektów katalitycznych. Wskazał też znane mechanizmy katalizy aldolową typu I (aktywacja substratu poprzez iminę), jak i typu II (aktywacja poprzez kompleks cynkowy). Odnosząc się do organokatalizy słusznie przywołał pionierską w tej dziedzinie katalizowaną proliną syntezę ketonu Hajosa-Parrisha-Wiecherta. Dalsze poszukiwania wprowadziły do katalizy liczne pochodne proliny (Schemat 36) dające aldole z wysokimi nadmiarami dia- i enancjomerycznymi. Przedstawione też zostały aminy pierwszorzędowe (Schemat 54) aktywujące substrat poprzez enaminę. W tej grupie katalizatorów są też połączenia zawierające obok funkcji aminy I<sup>o</sup> także grupę aminową III<sup>o</sup>. Użycie takich związków z dodatkiem słabego kwasu pozwala na dodatkową stabilizację stanu przejściowego oddziaływaniami wiązania wodorowego. Okazało się, że stosując same aminy III<sup>o</sup> można w reakcji aldolowej hydroksyketonów uzyskiwać znaczną diastereoselekcję. W tej sytuacji naturalnym było zastosowanie alkaloidów *Cinchona*, a jak wykazał wcześniej prof. Młynarski, najwyższą selektywność w reakcji hydroksyacetonu z pochodnymi acetofenonu pozwalała osiągnąć chinidyna. Dalsze badania w tym samym laboratorium doprowadziły do

optymalizacji struktury tego katalizatora (dr El-Sepelgy) i skutecznej syntezy szeregu kwasów ulozonowych.

Na początku celem badań własnych Doktoranta było poszukiwanie katalizatora, pozwalającego na przeprowadzenie modelowej „trudnej” reakcji aldolowej  $\alpha$ -hydroksyacetonu z aldehydem walerianowym. Po licznych próbach, pierwsze pozytywne wyniki mgr Baś uzyskał stosując jako katalizator silnie zasadowe aminy: DBU, trietyloaminę oraz chinuklidynę. Wśród bardzo wielu wypróbowanych związków chiralnych obiecującą okazała się cynchonina (**172**) (a nie, jak podano w Tabeli 13, związek **170**). Optymalizacja samych warunków prowadzenia modelowej reakcji dała głównie izomer *syn* (56% de), 41% ee, przy wydajności 37%. Modyfikacje strukturalne cynchoniny (Doktorant opisał 17 otrzymanych pochodnych!) nie wyłoniły katalizatora o wyższej skuteczności (wzgl. wydajności i stereoselektywności). Druga reakcja modelowa 2-( $\alpha$ -hydroksyacetylo)furanu z aldehydem walerianowym przyniosła podobne rezultaty, choć tu różnice pomiędzy czterema naturalnymi alkaloidami były mniejsze. Na podstawie wyników uzyskanych w modelowej reakcji dla różnych aldehydów i  $\alpha$ -hydroksyacetylofenonów (Tabela 30) Autor zaproponował racjonalny model stereochemiczny, objaśniający powstawanie *syn*-aldoli i zgodny z kierunkiem ataku od strony *Si* aldehydu. Zmierzając do wykorzystania produktów reakcji aldolowej w docelowej syntezie związków naturalnych, mgr Baś zbadał diastereoselektywność reakcji 2-( $\alpha$ -hydroksyacetylo)furanu z acetonidem aldehydu *R*-glicerynowego. Dla wszystkich alkaloidów otrzymał bardzo zbliżone wyniki i skład mieszaniny czterech produktów słabo zależał od użytego katalizatora. Stereochemia tej reakcji najwyraźniej podlega kontroli geometrią chiralnego aldehydu, a użycie achiralnych zasad prowadziło do bardzo podobnych rezultatów. Także 5 kolejnych aldehydów ze stereogenicznym atomem  $\alpha$  dało znaczne nadmiary izomeru *syn*, a konfiguracja głównego produktu była podyktowana konfiguracją na atomie  $\alpha$  aldehydu. Również na tym etapie prac Doktorant podsumował poczynione obserwacje proponując mechanizm objaśniający obserwowaną stereochemię głównych produktów reakcji addycją chiralnego aldehydu do generowanego przy udziale zasady *Z*-enolanu  $\alpha$ -hydroksyketonu. Rezultaty tych badań zostały już opublikowane w uznanym, międzynarodowym czasopiśmie (S. Baś, Ł. Woźniak, J. Cygan, J. Młynarski, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6917–6923.)

Kończącym etapem badań przedstawionych w dysertacji była przeprowadzona w skali 10 mmoli synteza enancjomerycznego ketonu **267**, który po

chromatograficznym oczyszczeniu otrzymano z wydajnością 47%. Po usunięciu blokady acetalowej, tetraol zacetylowano, a następnie poddano reakcjom utleniania. Po zmetylowaniu uzyskanych kwasów diazometanem otrzymano odpowiednio ester metylowy kwasu D-arabinozowego **266** (21% całkowita wyd.) i , po oddzieleniu **266**, ester kwasu 2-keto-D-glukonowego **265** (wyd. całkowita 5%). Ta praktyczna synteza związków naturalnych dowodzi potencjału opracowanych procedur. Analogiczne kroki usunięcia blokady acetalowej, a potem acetylowania przeprowadzone też zostały dla produktów reakcji enancjomerycznego aldehydu glicerynowego, a po utlenianiu i estryfikacji otrzymano jako produkty końcowe odpowiednie pochodne o przeciwnych konfiguracjach.

Ogólnie, chemiczna część zadania została wykonana z powodzeniem, a otrzymane pośrednie i końcowe produkty zostały poprawnie scharakteryzowane i opisane. Budowę produktów końcowych przekonująco potwierdziły przeprowadzone badania spektroskopowe. Ten fragment prac Doktoranta zasługuje w mej opinii na uznanie. Warty jest podkreślenia zademonstrowana biegłość w wydzielaniu powstających często z niezbyt wysoką wydajnością produktów oraz sprawna interpretacja widm i właściwe wnioski dotyczące struktury wyciągnięte na podstawie technik  $^{13}\text{C}$  i  $^1\text{H}$  NMR.

W szczególności doceniam wielkie zaangażowanie w dążeniu do osiągnięcia celu. Bardzo liczne, początkowe próby i poszukiwanie skutecznego organokatalizatora, a potem nie przynoszące oczekiwanych efektów próby optymalizacji nie mogły nie rodzić frustracji. A jednak udało się ...

Rozprawa jest napisana poprawnym językiem, a stosowana nomenklatura chemiczna jest prawidłowa. Podkreślam także starannie opracowaną, przejrzystą szatę graficzną dysertacji.

Do obowiązków recenzenta należy wskazanie dostrzeżonych pomyłek i błędów redakcyjnych. Ja dostrzegłem ich niewiele, czasem są to pomyłki typograficzne, a czasem niezbyt szczęśliwe sformułowania. Do tych ostatnich należą np. (str. 44): „Katalizator ...pozwala otrzymywać produkty z wysokim poziomem asymetrii ...”; (str. 63): „... uniwersalność katalizatorów posiadających aminy pierwszorzędowe ...”; (str. 138): „... przez reakcję przepuszczono ozon ...”.

Dostrzeżone drobne usterki redakcyjne absolutnie nie deprecjonują wartości naukowej przeprowadzonych badań, które oceniam bardzo pozytywnie. Podkreślam tu zwłaszcza znaczenie naukowe odkrytych skutecznych metod katalitycznych, pozwalających na efektywne syntezy cukrowych produktów naturalnych, a także ich

analogów o kontrolowanej stereochemii. Moje uznanie budzi zakres wykonanych prac oraz dobre opanowanie przez Autora warsztatu chemika-syntetyka i sprawne posługiwanie się metodami analizy strukturalnej.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymogi 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 inż. Sławomira Basia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Jankowski'.