



Instytut Farmakologii  
Polskiej Akademii Nauk

Zakład Chemii Leków

INSTYTUT FARMAKOLOGII  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
ul. Smętna 12  
31-343 Kraków  
**Dyrektor**  
telefon: (12) 662 32 96  
(12) 637 48 93

**Centrala**  
telefon: (12) 662 32 20  
(12) 637 40 22  
fax: (12) 637 45 00  
**e-mail:** ifpan@if-pan.krakow.pl  
www.if-pan.krakow.pl

Prof. Andrzej J. Bojarski  
tel. 12 662 33 65  
e-mail: bojarski@if-pan.krakow.pl

Kraków, 30 czerwca 2015

### Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr inż. Bartosza Guta p.t. „Synteza aldoz na drodze enancjoselektywnej reakcji aldolowej” wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej, pod kierunkiem Pana Profesora dr hab. Jacka Młynarskiego.

Głównym tematem pracy doktorskiej jest organokatalizowana i enancjoselektywna synteza tetroz z pochodnych aldehydu glikolowego (przede wszystkim z benzyloksyacetaldehydu), jak również niepodstawionego aldehydu. Po lekturze doktoratu nasunęła mi się refleksja, iż tytuł pracy, mimo całkowitej poprawności, nie oddaje w pełni atrakcyjności podjętej tematyki, bowiem nie uwzględnia terminu organokatalizy. Znacząca część badań własnych dotyczy poszukiwania efektywnych katalizatorów organicznych i optymalizacji warunków reakcji samokondensacji aldolowej z ich użyciem.

Organokataliza jest niezmiernie dynamicznie rozwijającą się dziedziną syntezy chemicznej, szczególnie asymetrycznej. Sam termin został wprowadzony stosunkowo niedawno, bo w 2000. roku, a liczba prac związanych z tą tematyką badawczą osiągnęła obecnie pułap prawie 700 publikacji rocznie, 112 tysięcy cytowań (bez autocytowań), co stanowi średnio 34 cytowań na pracę i daje indeks Hirscha 160 (wg Web of Science). Niewątpliwie, zespół Profesora Młynarskiego, jako jedna z najbardziej aktywnych grup badawczych zajmujących się tą dziedziną w kraju, posiada uznaną renomę za granicą.

Praca doktorska ma układ klasyczny, tj. składa się z części literaturowej (65 stron), badań własnych (39 stron) i części eksperymentalnej (38 stron). Rozpoczyna się od precyzyjnego określenia celu pracy, a kończy zestawieniem literatury liczącym 116 pozycji. Przegląd literatury dotyczy stereoselektywnych, organokatalitycznych reakcjach aldolowych, prowadzących do powstania sacharydów – głównie ketoheksoz i aldoz oraz ketopentoz, iminocukrów i cukrów wyższych. Ten bogato ilustrowany schematami reakcji (64) i tabelami (25), logiczny,

systematyczny i syntetyczny przegląd, został niezwykle starannie przygotowany i doskonale wprowadza czytelnika w tematykę pracy. Na uwagę zasługuje także rozdział o syntezie w warunkach prebiotycznych, który dotyka jednego z najbardziej podstawowych zagadnień jakim jest powstanie na Ziemi związków organicznych. Większość materiału została opublikowana w 2012. roku w Chem. Soc. Rev. – czasopiśmie o najwyższym znaczeniu w dziedzinie chemii. Jedyne uwagi jakie nasunęły mi się podczas lektury tej części, to niezbyt dokładnie opisywane i zilustrowane (wyłącznie na schematach 7 i 21) mechanizmy reakcji. Szczegółowe badania stanów przejściowych mogą bardzo pomóc w zrozumieniu zależności pomiędzy zastosowanymi warunkami a otrzymanymi produktami i wydajnościami reakcji.

Badania własne rozpoczyna próba odtworzenia modelowej reakcji samokondensacji benzyloksyacetaldehydu w obecności L-proliny za MacMillanem i Córdovą. Trudności w uzyskaniu podobnie wysokich wydajności i nadmiarów diastereoizomerycznych i enancjomerycznych spowodowały użycie innych katalizatorów (m.in. L-prolinamidu, amin pierwszo- i drugorzędowych) oraz eksperymenty z różnymi rozpuszczalnikami (w tym z wodą) i warunkami reakcji (czasu, temperatury, ilości katalizatora). Wybrany katalizator (symetryczna pochodna prolinamidu **76**) i zoptymalizowane warunki przetestowano na aldehydzie glikolowym jak i kilku jego pochodnych. Wszystkie eksperymenty optymalizacyjne oraz sprawdzające zakres stosowalności wybranych warunków zostały logicznie zaplanowane, ich wyniki były każdorazowo analizowane, a wyciągnięte wnioski służyły do projektowania dalszych kroków. Choć podczas optymalizacji warunków badanej reakcji modelowej otrzymywano dla niektórych kombinacji nawet wyższe wydajności niż podali wspomniani powyżej autorzy, to jednak nigdy nie udało się osiągnąć tak wysokich nadmiarów enancjomerycznych. Na uwagę zasługuje również zastosowanie środowiska wodnego ale ostatecznie to dla mieszaniny THF z wodą otrzymano najlepsze wyniki reakcji samokondensacji benzyloksyacetaldehydu. Te, nadal nie w pełni satysfakcjonujące Autora, wyniki skierowały Jego uwagę na wykorzystanie amin trzeciorzędowych do kontroli reakcji kondensacji aldolowej aldehydów.

Już pierwsza reakcja z zastosowaniem chininy jako katalizatora, prowadzona w chloroformie w temperaturze pokojowej, doprowadziła do produktów z wysoką wydajnością (95%) i zadowalającą kontrolą stereochemiczną. Ponieważ testowanie innych alkaloidów (cynchonidyny, chinidyny i cynchoniny), jak i optymalizacja warunków reakcji (temperatury, czasu, ilości katalizatora i rodzaju rozpuszczalnika) nie doprowadziła do lepszych rezultatów modelowej reakcji, w kolejnych krokach użyto innych dostępnych alkaloidów. Umożliwiło to bardzo ciekawą analizę zależności wydajności i stereokontroli reakcji od struktury użytego katalizatora i interpretację w odniesieniu do mechanizmu reakcji (w tym fragmencie mam uwagę co do poprawności stwierdzenia: „Zmiana konfiguracji przy C-9 powoduje zmianę konformacji struktury katalizatora...”). Następnie, analogicznie jak w poprzedniej części, po optymalizacji warunków

samokondensacji dla modelowego układu, sprawdzano zakres stosowalności katalizatorów alkaloidowych w reakcji innych  $\alpha$ -oxoaldehydów, czterech aldehydów bez grupy hydroksylowej oraz samego aldehydu glikolowego. Ogółem, w części dotyczącej zastosowania amin trzeciorzędowych do katalizowania samokondensacji aldehydów, przeprowadzono blisko 100 reakcji, z których większość wymagała późniejszej analizy składu otrzymanych produktów, co wiązało się również z dalszą przeróbką związków (najczęściej redukcją) do pochodnych umożliwiających porównanie z wzorcem (których część również musiała zostać syntetyzowana). Autor potrafił krytycznie odnieść się do wyników opublikowanych w pracach uznanych autorytetów i tam gdzie znajduje nieścisłości (np. w przypadku błędnego przypisania pików chromatograficznych, str. 115), koryguje je w oparciu o odpowiednie wzorce. W podsumowaniu tej części badań należy podkreślić, że chiralne aminy trzeciorzędowe pochodzenia naturalnego zastosowano do kontroli reakcji samokondensacji aldehydów po raz pierwszy oraz że wykonano wnikliwą, wielowymiarową optymalizację i analizę zastosowania tych katalizatorów w różnych warunkach. Większość z materiału eksperymentalnego opisanego w tej części dysertacji została opublikowana w pracy pt. „Tertiary Amine-Promoted Asymmetric Aldol Reaction of Aldehydes” w czasopiśmie Eur. J. Org. Chem.

Praca doktorska mgr Bartosza Guta to spójne tematycznie i zwarte studium nowoczesnej, organokatalitycznej reakcji samokondensacji pochodnych aldehydu glikolowego, napisane w logiczny i przejrzysty sposób. Jestem pod wrażeniem liczby i systematyczności przeprowadzonych analiz, których wyniki (szczególnie z użyciem amin pierwszorzędowych) nie zawsze były zachęcające. Uważam, że to bardzo cenne doświadczenie dla doktoranta, które będzie procentować w przyszłości. Dodatkowo, odkrycie możliwości wykorzystania chiralnych amin trzeciorzędowych w organokatalizowanej kondensacji aldolowej całkowicie rekompensuje początkowe niepowodzenia i otwiera nowe perspektywy badawcze. Uważam, że jedną z nich może być wykorzystanie zgromadzonych danych do komputerowego modelowania i wspomagania dalszej optymalizacji struktury katalizatora i warunków reakcji w kierunku zwiększenia kontroli stereochemii produktów.

Bardzo staranna edycja tekstu, schematów syntetycznych i zestawień tabelarycznych sprawia, że mimo nagromadzenia ogromnej ilości informacji, czytanie i analiza dysertacji nie sprawia problemów. Błędy literowe, które pojawiają się w każdej pracy są wyjątkowo nieliczne i wspominam o nich tylko z recenzenckiego obowiązku.

str. 13: kolejność autorów w pracy przeglądowej w Chem. Soc. Rev.

str. 14: niepełne informacje o doniesieniach konferencyjnych związanych z tematyką pracy, tj. brak nazwy konferencji w Poznaniu, brak autorów i tytułu posteru w Marsylii,

str. 18: postawnowiono

str. 21: nowych metody syntetycznych

str. 34, Tabela 4: substraty w wierszach 2 i 3 są takie same

str. 43: DHA 27 – powinno być: pochodną DHA 27

str. 47: przewodzenie

str. 69: powstałych spontanicznie

str. 76, Schemat 55: brak wyjaśnienia skrótu TEMDA

str. 91: benzyloksycetaldehydu

str. 95: jest zastosowaniu

str. 110: w swojej strukturze; Również uzyskanie nadmiary

str. 111: samkondensacji

str. 115: autorzy podaj następujące

str. 161, ref 24: poprawny rok 2006

Inna drobna uwaga dotyczy braku tytułów w spisie literatury i choć wiem, że często taki styl obowiązuje w czasopiśmie z dziedziny chemii, to w przypadku dysertacji ich uwzględnienie poprawiłoby czytelność. W części eksperymentalnej nie znalazłem opisu wykorzystanej aparatury.

Nie mam żadnych wątpliwości, że mgr Bartosz Gut zasługuje na stopień doktora nauk chemicznych, zgodnie z wymogami ustawowymi (Dz. U. z 2003 r. poz. 595 z późniejszymi zmianami) oraz zwyczajowymi kryteriami oceny rozpraw doktorskich. W związku z tym, z przyjemnością wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pana mgr Bartosza Guta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A. Bojda