



# Politechnika Wroclawska

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska  
Wydział Chemiczny  
Politechnika Wroclawska  
Wybrzeże Wyspiańskiego 27  
50-370 Wrocław  
tel. 71 320 2410  
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl

Wrocław, 5 sierpnia 2014 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Moniki Pasternak-Suder  
z tytułu „Zastosowanie hydroksyacetonu w stereokontrolowanej syntezie  
ketoheksóz i iminocukrów”**

Różnorodne i niezwykle istotne funkcje życiowe pełnione przez węglowodany i ich pochodne niezmiennie stanowią o aktualności i potrzebie rozwijania chemii tych połączeń. W grupie deoksycukrów, stanowiących przedmiot rozprawy, znajdziemy nie tylko kluczową dla życia jako składnik nukleotydów deoksyrobozę, ale także fukozę, ramnozę (wykorzystywane między innymi przez przemysł kosmetyczny) czy występujące w glikozydach nasercowych digitoksozę, digitalozę, diginozę, cymarozę, sarmentozę czy oleandrozę. Szereg iminocukrów, mogących stanowić inhibitory enzymów biorących udział w metabolizmie węglowodanów, stanowi przedmiot zainteresowania przemysłu farmaceutycznego, a niektóre z nich, takie jak deoksynoimirymycyna, miglitol czy miglustat, wykorzystywane są już jako leki przeciwko cukrzycy typu II czy w terapii antywirusowej. Nic więc dziwnego, że nadal poszukiwane są metody efektywnej syntezy tych związków w sposób stereoselektywny, co stanowi wyzwanie ze względu na występowanie wielu centrów stereogenicznych oraz reaktywność grup hydroksylowych. Szczególnie interesujące z punktu widzenia chemika organika wydają się ścieżki syntetyczne oparte nie na przekształceniach naturalnych reagentów cukrowych, a wykorzystujące jako substraty proste związki organiczne (synteza *de novo*).

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Moniki Pasternak-Suder wykonana została na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej kierowanym przez prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego – promotora pracy.

Badania zrealizowane zostały w ramach programu TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej – projektu „Biomimetic asymmetric carbon-carbon bond formation: catalysts design and application”. Tematyka rozprawy, łącząca syntezę węglowodanów oraz organokatalizę, mieści się w głównym nurcie badań grupy profesora Młynarskiego, której doświadczenie stanowi o jakości przedstawionych wyników.

Rozprawa ma charakter eksperymentalny i poświęcona jest optymalizacji warunków syntezy wszystkich izomerycznych 1-deoksyketoheksoz na drodze bezpośredniej, stereoselektywnej reakcji aldolowej hydroksyacetonu i acetonidu aldehydu (*R*)- lub (*S*)-glicerynowego z zastosowaniem strategii  $C_3 + C_3$ . Taka synteza z fragmentów trójwęglowych, w sposób zapewniający pełną kontrolę konfiguracji obu powstających centrów stereogenicznych, a więc naśladująca funkcjonowanie aldolaz, stanowiła wyzwanie ambitne, a jego podjęcie i sprostanie mu umożliwiłoby rozszerzenie zastosowanego podejścia na reakcje hydroksyacetonu z innymi substratami. Cel ten został jasno i precyzyjnie sformułowany we wstępie do pracy (str 21-23), a dodatkowo jego główne tezy powtórzyła Autorka we wstępie do rozdziału poświęconego badaniom własnym (na stronie 83).

Kolejną część pracy stanowi dość obszerny, liczący 52 strony, wstęp teoretyczny, w którym Autorka w kompetentny sposób omawia podstawowe zagadnienia dotyczące tematyki rozprawy. Po krótkim wprowadzeniu dotyczącym organokatalizy (myślę, że warto byłoby w nim wspomnieć nie tylko o zaletach, ale i wadach metody) w rozdziałach 1.2-1.3, stanowiących zasadniczą część wstępu, przedstawione zostały postępy badań nad zastosowaniem związków organicznych, przede wszystkim proliny i jej pochodnych, jako katalizatorów stereoselektywnej reakcji aldolowej. O aktualności poruszanej problematyki świadczy fakt, że przeważająca większość cytowanej literatury pochodzi z ostatnich kilkunastu lat. Wynika to również z faktu, że organokataliza jest dziedziną stosunkowo młodą i przeżywającą okres intensywnego rozwoju właśnie w XXI wieku. Doktorantka wykazuje dobrą znajomość tematyki; można jedynie zgłosić zastrzeżenia do układu treści, w którym prolinamidy pojawiają się dwukrotnie jako nowa klasa katalizatorów (str. 40 i 45). Kolejne części wstępu poświęcone są – stosunkowo nielicznym – zastosowaniom hydroksyacetonu w stereoselektywnej reakcji aldolowej (1.4) oraz metodom syntezy *de novo* deoksycukrów (rozdział 2.) i iminocukrów (3.). Najwięcej uwagi poświęciła Autorka kluczowym pracom, stanowiącym punkt wyjścia dla jej rozprawy: w artykule z 2000 roku W. Notz i B. List opisali m.in. katalizowaną L-proliną syntezę zabezpieczonych deoksycukrów z hydroksyacetonu i acetonidu aldehydu (*R*)-glicerynowego, z umiarkowaną diastereoselektywnością i wydajnością 40% (*J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386); istotne były też badania prowadzone

w grupie prof. J. Młynarskiego, w których zresztą uczestniczyła mgr M. Pasternak-Suder, a które doprowadziły do wprowadzenia grupy chiralnych katalizatorów reakcji aldolowej prowadzonej w układzie tetrahydrofuran-woda (*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 173).

Opis badań własnych, stanowiący kolejne 32 strony rozprawy, rozpoczyna Autorka od krótkiego przypomnienia wyników Notza i Lista, w zarzuconych przez nich eksperymentach dostrzegając inspirację dla swoich poczynań. Uznała bowiem, że odpowiednia modyfikacja warunków reakcji, a przede wszystkim właściwy dobór katalizatora stwarza szansę na wydajną i stereoselektywną syntezę czterech 1-deoksyketoheksoz z szeregu D. Pierwsze eksperymenty z zastosowaniem L- lub D-proliny, pirolidyny, DBU oraz chininy skłoniły Doktorantkę do stwierdzenia, że nie są one idealnymi katalizatorami do syntezy deoksyketoheksoz. W istocie, nie umożliwiają one otrzymania wszystkich pożądanych diastromerycznych produktów, warto jednak zauważyć, że mimochodem Autorka wskazuje drogę prowadzącą do pochodnej 1-deoksyfruktozy z przyzwoitą wydajnością i bez konieczności stosowania dodatkowych chiralnych induktorów – myślę tu o wynikach uzyskanych dla reakcji z dodatkiem pirolidyny ( $W = 60\%$ ,  $anti/syn = 1:7$ ; Tabela 3, poz. 10) oraz DBU ( $W = 50\%$ ,  $syn1/syn2 = 7:1$ ; Tabela 4, poz. 1), w obu przypadkach bez rozpuszczalnika. Pełną realizację zamierzeń syntetycznych umożliwiło mgr Monice Pasternak-Suder sięgnięcie po homochiralne katalizatory o bardziej złożonej strukturze, oparte na szkielecie 1,2-difenyloetylenodiaminy: bis-prolinamidy wprowadzone przez Zhao i współpracowników (*Org. Lett.* **2005**, *7*, 5321.) oraz silylowane bis-serynamidy, opracowane w macierzystej grupie Doktorantki. Kluczem do uzyskania dobrej wydajności reakcji (46-67%) i powstawania w znacznej przewadze wybranego izomeru ( $de = 60-100\%$ ) było zastosowanie w charakterze rozpuszczalnika mieszaniny wody, tetrahydrofuranu oraz hydroksyacetonu, użytego w dużym nadmiarze w stosunku do drugiego z substratów (stosunek molowy 22:1, jeśli moje obliczenia są poprawne, tej informacji zabrakło w tekście). Przedstawiony, zgodny z wcześniejszymi danymi literaturowymi mechanizm tłumaczy obserwowaną stereochemię reakcji. Jego potwierdzeniem jest komplementarność wyników otrzymanych dla enancjomerycznego substratu – acetonidu aldehydu (*S*)-glicerynowego, którego zastosowanie pozwoliło w analogiczny sposób otrzymać cztery 1-deoksyketoheksozy z szeregu L. Cennym rozszerzeniem badań Doktorantki było wykorzystanie zoptymalizowanych warunków reakcji oraz wyselekcjonowanych organokatalizatorów do stereokontrolowanej syntezy czterech 1-deoksyketoheksoz z wydajnością 70-75% i  $de = 50-100\%$ . Trudniejszym zagadnieniem okazało się zastosowanie w charakterze substratu pochodnej aldehydu izoserynowego. W tym przypadku mgr M. Pasternak-Suder udało się otrzymać jedynie aldole o konfiguracji *syn*, co

w dyskusji zostało powiązane z odmiennym mechanizmem reakcji katalitycznej z udziałem użytego substratu, pozostającego w równowadze z formą uwodnioną. Omawianą część kończy podsumowanie, w syntetyczny sposób przedstawiające najważniejsze wyniki, m. in. w postaci czytelnych schematów.

Opis badań własnych dowodzi, że Doktorantka zrealizowała podstawowe założone zamierzenia syntetyczne, wskazuje na umiejętność planowania i prowadzenia eksperymentów oraz wyciągania płynących z nich wniosków. Warto podkreślić, że istotną częścią pracy było także otrzymanie części substratów (**182, ent-182**) oraz katalizatorów (**88, ent-88, 180, ent-180**). Otrzymane wyniki pozwalają stwierdzić, że mgr Monika Pasternak-Suder opracowała efektywną, jednoetapową metodę syntezy różnorodnych 1-deoksyketoz o założonej stereochemii. Interesującym zagadnieniem – wykraczającym poza ramy rozprawy – jest pytanie o możliwość zastosowania praktycznego opisanych procedur na większą skalę czy odzyskiwania organokatalizatora z mieszaniny reakcyjnej. W ramach rozszerzenia badań można by też pokusić się o sprawdzenie, jaka byłaby konfiguracja aldoli otrzymanych z zastosowaniem bis(prolinamidów) będących diastereomerami związków **88, ent-88**.

Mimo względnie dużej ilości wyników eksperymentalnych omawiana część rozprawy jest niezbyt obszerna. Wynika to przede wszystkim ze zwięzłości, wręcz lakoniczności opisu, ograniczonej dyskusji wyników. Dziwić może oszczędność, z jaką Autorka przedstawia efekty swojej pracy. Pominęła na przykład – nietrywialny przecież – problem określania stosunku ilościowego powstających diastereomerów, sposobu stwierdzania tego, które z nich powstają w reakcji, a także ich rozdzielania. Z tymi zagadnieniami praktycznymi musiała się Doktorantka zmierzyć podczas realizacji zamierzonych celów badawczych i warto byłoby zapoznać czytelnika również z tymi aspektami pracy eksperymentalnej. Przydatny byłby opis identyfikacji związków, wskazujący na umiejętność Autorki interpretacji danych spektroskopowych. Mimo braku materiału porównawczego w literaturze można było się pokusić choć o krótkie stwierdzenie zgodności parametrów widm NMR i HRMS z oczekiwaniami czy wskazanie charakterystycznych różnic między izomerycznymi produktami, umożliwiającymi ich szybką identyfikację (choćby na podstawie pomiaru skręcalności właściwej). Brak też opisu określenia stereochemii produktów reakcji aldolowej w oparciu o pomiary CD – prawdopodobnie ze względu na to, że Autorka nie chciała sobie przypisywać wyników badań niewykonanych własnoręcznie, a zainteresowany znajdzie go w artykule opublikowanym w *J. Org. Chem.*

Lakoniczność opisu przeprowadzonych eksperymentów rodzi szereg pytań i wątpliwości. Nie jest jasne, czy w reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z acetonidem

aldehydu (*R*)-glicerynowego katalizowanej przez aminy drugo- oraz trzeciorzędowe powstają, jak sugerują Tabele 3 i 4 (str. 86, 88), jedynie dwa produkty (odpowiednio **141** i **183** lub **183** i **217**), niezależnie od zastosowanego katalizatora. Brak też komentarza do analogicznej sytuacji w przypadku katalizy proliną i bis(prolinamidami) prowadzonej w dimetyloformamidzie – wyniki przedstawione w Tabeli 5 wskazują na powstawanie jedynie dwóch spośród 4 możliwych izomerów, ale brak na ten temat komentarza w tekście.

Przedstawienie nadmiaru diastereomerycznego w postaci stosunku *anti/syn* czy *syn/syn* można by uzupełnić numerami związków - np. w Tabeli 6 wynik dla katalizatora *ent-88* nie dotyczy pokazanych nad tabelą produktów **141** i **183**, w Tabeli 8 nie wiadomo, który z izomerów oznaczono jako *syn1*, a który – *syn2* – objaśnia to dopiero tekst znajdujący się pod tabelą.

W tekście nad Tabelą 8 Autorka podaje zakres wydajności równy 49-98%, podczas gdy maksymalna wartość w tabeli wynosi 68%, co odpowiada podsumowaniu na stronie 112. Która wartość jest poprawna?

Związki **232** i **233**, których struktury zostały umieszczone na stronie 105, nie są wspomniane w tekście na tej stronie – być może odnośny fragment został usunięty.

Równowaga na stronie 108 powinna być zaznaczona przy pomocy dwóch strzałek.

W opisie produktów reakcji hydroksyacetonu z acetonidem aldehydu (*S*)-glicerynowego (str. 103) dziwne wydaje się, że katalizatory **88** i *ent-88* prowadzą do tego samego (mniejszościowego) produktu **230** – w drugim przypadku powinna to być prawdopodobnie 5,6-*O*-izopropylideno-1-deoksy-L-sorboza **228**.

W schemacie 69 na stronie 112, w przypadku pochodnej D-sorbozy zamiast stosunku *anti/syn* powinien być podany *syn1/syn2*.

Ostatni rozdział pracy stanowi zestawienie procedur i danych eksperymentalnych (17 stron). Autorka podaje pełną charakterystykę (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, HRMS, IR, skręcalność właściwa) otrzymanych przez siebie połączeń (w przypadku związków znanych można by porównać parametry z danymi literaturowymi). Szkoda, że dla deoksyketoheksoz brak parametrów widm CD, które stanowiły podstawę identyfikacji tych związków. Generalnie opis eksperymentów jest wystarczający do ich powtórzenia w innym laboratorium, niewątpliwie dodatkowym ułatwieniem byłoby podanie współczynników retencji dla otrzymanych związków. W opisie syntezy acetonidu aldehydu (*S*)-glicerynowego (str. 121) mowa o pH połączonych warstw organicznych – najwyraźniej Doktorantce chodziło o fazę wodną. W przypadku reakcji aldolowej z udziałem zablokowanego aldehydu izoserynowego

nie jest jasne, czy związek ten był celowo przesztalcany w wodzian, jak wynika z opisu na stronach 108-109.

Całość kończy zestawienie cytowanej literatury, liczące 86 pozycji. Myślę, że nie zaszkodziłoby dodanie odnośników do klasycznych prac w miejscach, gdzie Autorka wspomina o przełomowych badaniach Storka (str. 36) czy modelu Felkin-Anh'a (str. 87) – warto byłoby je też krótko opisać.

Konstrukcja rozprawy nie budzi zastrzeżeń. Zwraca uwagę duża dbałość o stronę estetyczną pracy. Schematy są czytelne, umieszczenie kluczowych związków w ramkach sprawia, że są odpowiednio wyeksponowane. Drobne zastrzeżenia można mieć jedynie do niektórych przedstawień stanu przejściowego, szczególnie w Schemacie 28. Zdarzyła się też niezgodność podpisu ze schematem, jak w Schematach 18 (nie występuje w nim woda) i 19 (źle zredagowany). Z kolei w Schematach 33 i 34 zabrakło (być może niepodanych w tekstach źródłowych) danych o efektach stereochemicznych reakcji.

W tekście rozprawy i schematach zdarzają się błędy w numeracji związków, trudne do uniknięcia, skoro ostatni z nich nosi numer aż **241**, a szereg pojawia się wielokrotnie. Tak więc na stronie 44 katalizator oznaczono numerem **81**, a jego dwie wersje noszą numery **69a** i **69b**, podobnie w schemacie 19 (nawiasem mówiąc, w tekście mowa o ilościowej wydajności i 92% *ee*, co nie znajduje odzwierciedlenia w schemacie). Na stronie 52 (ostatni akapit) w jednym zdaniu jeden katalizator nosi numer **111**, w kolejnym – **99**; na kolejnej stronie (Schemat 28) dwa różne związki oznaczono numerem **112** (brak numeru **113**). Na stronie 58 w tekście występują aldole **125**, **126** – w schemacie związki te mają numery **136**, **137**. Zdarzyło się oznaczenie tego samego związku różnymi numerami (**202/203** czy **205/206**) oraz różnych związków – tym samym numerem (**232** na stronach 102 i 105). Konsekwentnie, jako enancjomery związków występujących wcześniej, L-deoksyketoheksozy **228-231** należałoby oznaczyć *ent*-**217**, *ent*-**141**, *ent*-**183** oraz *ent*-**198**.

Zdecydowana większość używanych przez Autorkę nazw związków chemicznych jest zgodna z zasadami nomenklatury chemicznej. Wątpliwości budzi jednak nazywanie aldoli diolami (str. 41, 42, 44), wymienne używanie terminów „acetonid” i „acetonian” czy nazywanie związku **233** aldehydem izoserynowym, ze względu na obecność grup zabezpieczających. Korekty wymagają nazwy związków **127** (str. 57, zbędne „hydroksy”) i **219** (str. 84: to 2,2-, a nie 1,2-dimetoksypropan). Na stronie 50 pojawia się but-2-on (prawdopodobnie chodziło o butanon, lokant w nazwie jest zbędny), na stronie 52 mowa o tym, że reakcji aldolowej ulegają olefiny – chodziło o aldehydy z wiązaniem C=C. Na stronie 47 mowa o centrum stereogenicznym na węglu  $\beta$  zamiast  $\alpha$ . Warto też zauważyć, że

występujące wielokrotnie w tekście rozprawy oznaczenia konfiguracji względnej D- oraz L- zaleca się zapisywać przy pomocy tzw. kapitalików.

Spis skrótów należałoby uzupełnić o pojawiające się w tekście: TEA, salen, binam; zdarzyło się użycie w tekście lub schematach zamiast TBDMS oznaczenia TBS, a w miejsce TBDPS – TBDPSi.

Język używany w pracy pracy jest generalnie poprawny, choć szereg myśli można było sformułować nieco zgrabniej. Powtarzające się użycie słowa „aplikacja” czy „aplikacyjność” (zamiast: zastosowanie, stosowalność/możliwość zastosowania, użycia), choć dopuszczone przez Słownik Języka Polskiego, nieco jednak razi. Z kolei zamiast „...zaprezentował katalizator...” lepiej byłoby napisać: zastosował, wprowadził, opisał (na stronie 52 jest nawet: „...zaprezentował katalizator (...) jako katalizator...” – podobnie na str. 53 i podpisie pod Schematem 29). Nie sposób zgodzić się, że prolina „...posiada w swojej budowie drugorzędową, cykliczną grupę aminową...” (str. 31 – powinno być: wbudowaną w układ cykliczny), że „stereochemia powstałego aldolu zależy od konfiguracji grupy hydroksylowej alkaloidu.” (str. 63 – oczywiście chodziło o atom węgla, do którego ta grupa jest przyłączona), interesująco brzmi „...odbezpieczenie wolnych grup hydroksylowych...” (str. 72). Nie powiedziałabym też, że w sytuacji, gdy  $dr = 1:1$ , mamy do czynienia z umiarkowanym nadmiarem diastereomerycznym (str. 52).

Tekst (co nie dziwi przy ponadstronicowej rozprawie) niewolny jest od drobnych błędów pisarskich, szczególnie zwraca uwagę powtarzający się brak ogonków przy „ą” i „ę”. Zdarzają się brakujące, ale i zbędne przecinki; w dwóch przypadkach zdanie zostało rozdzielone kropką tam, gdzie powinien być przecinek (str. 31, pod Schematem 5; str 51, górny akapit).

Powyższe uwagi nie umniejszają oryginalności i wartości merytorycznej pracy. Doktorantka otrzymała szereg wartościowych wyników, a opracowana metodologia może być wykorzystana w przyszłości do stereokontrolowanej syntezy złożonych połączeń polihydroksylowych o możliwej aktywności biologicznej.

Warto podkreślić, że znaczna część wyników przedstawionych w rozprawie została już opublikowana w bardzo dobrych czasopismach z zakresu chemii organicznej: *The Journal of Organic Chemistry* (*J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5728-5739) oraz *European Journal of Organic Chemistry* (*Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1296-1305). Mgr Monika Pasternak-Suder jest ponadto współautorką dwóch innych publikacji, których materiał wykracza poza ramy pracy doktorskiej: *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 173-187 oraz *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4088-4090, a także rozdziału w książce *Enantioselective homogenous supported catalysis*. Wyniki swoich

badań prezentowała także na 7 konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym w formie wystąpień ustnych i komunikatów plakatowych.

Podsumowując, przedłożona do recenzji praca doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim było wykorzystanie niezabezpieczonego hydroksyacetonu w organokatalitycznej syntezie deoksyketoz i iminocukrów. Świadczy również o tym, że Doktorantka posiadała wiedzę teoretyczną i praktyczną z zakresu chemii organicznej oraz zdobyła umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Spełnione są zatem wymagania określone w artykule 13 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, ze zm. w Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365 oraz w Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455). W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie mgr Moniki Pasternak-Suder do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

E. Wojcieszak