

## RECENZJA

pracy doktorskiej **mgr Sylwii Kaczmarczyk**  
p.t. **”Chiralne hydroksylowe pochodne sulfotlenków i fosfinotlenków –  
chemoenzymatyczne syntezy, przemiany i zastosowanie”** przedstawionej Radzie  
Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi.

Chiralność jest jedną z immanentnych cech natury i odgrywa kluczową rolę w procesach życiowych i w wielu dziedzinach nauki i technologii. Zapotrzebowanie na nieracemiczne substancje chiralne dla celów badawczych i do zastosowań w medycynie, farmacji, rolnictwie a także w nowych materiałach i technologiach jest dziś ogromne i stale rośnie. Przez długi czas panowało przekonanie, że bardzo wysoka stereoselektywność syntezy asymetrycznej i transformacji chiralnych związków organicznych jest wyłączną domeną procesów biologicznych opartych na stereospecyficzności enzymów i że osiągnięcie podobnie wysokiego poziomu stereoselekcji przy użyciu prostych odczynników chemicznych w warunkach laboratoryjnych nie będzie najprawdopodobniej nigdy możliwe na prawdziwie szerszą skalę. W ostatnim półwieczu nastąpił jednak ogromny postęp w rozwoju metodologii syntezy asymetrycznej, która umożliwia obecnie osiąganie poziomu indukcji przekraczającego 98% dla bardzo wielu podstawowych transformacji chemicznych i zaczyna zajmować dominującą pozycję jako podstawowe narzędzie zapewniające dostęp do chiralnych związków organicznych w formach enancjomerycznie czystych. Ten metodologiczny rozwój objął przede wszystkim procesy katalizy asymetrycznej oparte na procesach w których induktorami asymetrii są zarówno enzymy (lub mikroorganizmy), małe chiralne cząsteczki organiczne (tzw. organokatalizatory), bądź też kompleksy metali przejściowych z chiralnymi ligandami. W tych ostatnich procesach najczęściej stosowanymi ligandami są głównie chiralne fosfiny lub chiralne aminy, a ostatnio co raz częściej także i chiralne sulfotlenki.

Synteza funkcjonalizowanych chiralnych pochodnych fosfin i chiralnych sulfotlenków z centrum stereogennym na atomie fosforu i siarki z wykorzystaniem procesów enzymatycznych jest od szeregu lat z dużym powodzeniem rozwijana w CBMiM PAN przez zespół prof. Piotra Kielbasińskiego. Rozpoczęte w ostatnim okresie próby wykorzystania tak otrzymywanych chiralnych sulfotlenków posiadających funkcję hydroksylową i dodatkowe chiralne ugrupowania aminowe jako organokatalizatorów i jako ligandów w modelowych asymetrycznych procesach katalizowanych kompleksami metali przejściowych znakomicie potwierdziły ich przydatność i wysoką zdolność indukowania asymetrii. Sprawdzenie możliwości wykorzystania tych ligandów w kolejnych procesach katalitycznych, zbadanie roli poszczególnych grup funkcyjnych w procesie indukcji oraz poszerzenie gamy

ligandów o analogi fosforowe zostało powierzone mgr Sylwii Kaczmarczyk do realizacji w ramach jej projektu doktorskiego i takie zadanie należy uznać za jak najbardziej celowe i ważne. W pracy podjęty więc został aktualny i czekający na szersze uogólnienie ważny problem syntetyczny, który jednocześnie wpisuje się w pożądaną kontynuację wcześniejszych znaczących dokonań zespołu Prof. Piotra Kiełbasińskiego w dziedzinie syntezy asymetrycznej.

Do zaplanowanych badań Doktoranta wybrała jako ligandy dziesięć S-stereogennych sulfotlenków *o*-hydroksyfenylo-*o*-aminometylofenylowych o zróżnicowanych strukturach chiralnych ugrupowań aminowych, nota bene tych samych, które sprawdziły się we wcześniejszych badaniach Zespołu. Zaplanowała też dodatkowo otrzymanie sześciu nowych P-stereogennych tlenków hydroksy amino fosfin o analogicznej strukturze.

W pierwszym etapie pracy zbadała efektywność otrzymanych chiralnych sulfotlenków jako katalizatorów w modelowej reakcji Mannicha z udziałem hydroksyacetonu, aldehydu *p*-nitrobenzoesowego i *p*-anizydyny. Reakcje prowadziła w DMSO w pokojowej temperaturze z dodatkiem 15% molowych katalizatora i ze wspomaganiami ultradźwiękami. Najlepszy wynik uzyskała dla liganda zawierającego chiralną resztę  $\alpha$ -(1-naftylo)etyloaminową (**5d**), który umożliwił uzyskanie oczekiwanego  $\alpha$ -hydroksy- $\beta$ -amino ketonu z wydajnością 85% i z nadmiarem enancjomerycznym 97% ee. Zastosowanie tego najbardziej efektywnego katalizatora w szeregu kolejnych 8 reakcji Mannicha z udziałem różnie podstawionych aldehydów aromatycznych i alifatycznych potwierdziło jego wysoką użyteczność i doprowadziło do otrzymywania odpowiednich produktów z wydajnościami 70-93% i z równie wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, z reguły na poziomie 78-99% ee. W kolejnych próbach Doktorantka wykazała, że zamiana grupy sulfotlenkowej na achiralne ugrupowanie sulfidowe lub sulfonowe bądź zablokowanie grupy hydroksylowej (blok acetylowy) w strukturze tego liganda powodowało obniżenie wydajności reakcji do poziomu 52-62% oraz obniżenie poziomu indukcji do poziomu 48-53% ee. Dowiodła w ten sposób, że każda z trzech grup funkcyjnych obecnych w strukturze opracowanych ligandów ma swój korzystny udział w zapewnieniu wysokiego poziomu indukcji w badanej reakcji a także, że zdecydowanie dominującą rolę w tym kontekście odgrywa chiralne ugrupowanie aminowe. Dokonane w logicznej konsekwencji wprowadzenie drugiego chiralnego ugrupowania  $\alpha$ -(1-naftylo)etyloaminowego w miejsce funkcji hydroksylowej do struktury **5d** doprowadziło do otrzymania liganda **26** zapewniającego otrzymywanie produktów badanych reakcji Mannicha z bardzo wysokimi wydajnościami (91-99%) i nadmiarami enancjomerycznymi na znakomitym poziomie 91-99% ee.

W analogicznie przeprowadzonym postępowaniu optymalizacyjnym dla asymetrycznej reakcji nitroaldolowej benzaldehydu z nitrometanem w obecności octanu miedzi(II) i podobnej palety ligandów wyłoniono jako najlepsze te same ligandy **5d** i **26**, które zapewniły w tej modelowej reakcji indukcję na poziomie 98% ee i wydajność odpowiednio 87% i 95%. I tu także, różnie podstawione aldehydy aromatyczne a także i pentanal reagowały w tych warunkach z podobnie wysokimi wydajnościami (84-95%) i indukcją asymetryczną na poziomie 92-98% ee.

Kolejną reakcją poddaną podobnemu rozpoznaniu i optymalizacji była reakcja cyclopropanowania Simmonsa-Smitha z udziałem  $\gamma$ -podstawionych alkoholi allilowych jako substratów i opracowanych katalizatorów hydroksy sulfotlenkowych zawierających chiralne ugrupowanie aziridynowe. Najlepszym ligandem okazał się tym razem ligand z chiralnym ugrupowaniem izopropylaziridynowym (**5h**), który w reakcjach cyclopropanowania alkoholi allilowych o konfiguracji trans zapewniał wydajności reakcji na poziomie 89-94% i indukcji asymetrycznej na poziomie 90-94%.

Chciałbym podkreślić, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki omówionych asymetrycznych reakcji Mannicha, reakcji nitroaldolowej Henry'ego i reakcji cyclopropanowania Simmonsa-Smitha są znakomite i dają w zupełności wystarczającą podstawę by już w tym miejscu skonkludować, że podjęte w pracy badania zakończyły się powodzeniem. Taka wcześniejsza konkluzja jest tym bardziej na miejscu, iż przetestowane w następnej kolejności asymetryczne reakcje addycji trichloroallilosilanu do benzaldehydu oraz reakcje addycji dietylocynku do  $\beta$ -nitrostyrenu dały już niestety dużo gorsze rezultaty (indukcje odpowiednio poniżej 15.4% ee i 23,6% ee,) nawet pomimo sprawdzenia znacznie szerszej gamy ligandów sulfotlenkowych i sulfuranowych.

W drugiej części pracy Doktorantka podjęła próbę syntezy analogicznych ligandów w których ugrupowanie sulfotlenkowe miało być zastąpione przez ugrupowanie fosfinotlenkowe. Potrzebne do ich syntezy jako substraty P-stereogenne tlenek fenylo(2-hydroksymetylofenylo)metylofosfiny i tlenek 2-acetoksymetylofenylo(2-hydroksymetylofenylo)metylofosfiny otrzymała w formach enancjomerycznie czystych na drodze chemoenzymatycznego rozdziału kinetycznego i desymetryzacji z wykorzystaniem lipazy CAL-B o handlowej nazwie Novozym 435. Jakkolwiek może to brzmieć jak postępowanie rutynowe to jednak uzyskanie enancjomerycznie czystych fosfinotlenków w tym przypadku nie było wcale oczywiste ze względu na dużą odległość stereogenego lub prostereogenego centrum fosforowego od reagującej grupy hydroksylowej. Opracowanie tych procedur wymagało w praktyce żmudnych poszukiwań i optymalizacji i należy je uznać za oryginalne i znaczące osiągnięcie. Dla porównania, przeprowadzone przez Doktorantkę reakcje enzymatycznej desymetryzacji analogicznego tlenku bis(2-hydroksyfenylo)metylofosfiny oraz tlenku bis(2-acetoksyfenylo)metylofosfiny albo nie przebiegały wcale albo dawały produkt o czystości enancjomerycznej poniżej 5% ee.

Przekształcenie przygotowanych P-stereogennych substratów w zaprojektowane ligandy fosfinotlenkowe wymagało pokonania szeregu barier praktycznych z którymi Doktorantka dobrze sobie poradziła otrzymując w końcu zaprojektowane enancjomerycznie czyste ligandy. Wysiłek ten dowiódł z jednej strony dojrzałości warsztatu badawczego Doktorantki ale z drugiej strony okazał się daremny bo żaden z 10 otrzymanych ligandów amino fosfinotlenkowych nie zapewniał uzyskania jakiegokolwiek indukcji asymetrycznej w testowanej modelowej reakcji nitroaldolowej i reakcji addycji dietylocynku do benzaldehydu.

Wspomniane bariery praktyczne w prostych na pozór syntezach ligandów fosfinotlenkowych spowodowała nieoczekiwana i trudna do uniknięcia racemizacja

centrum fosforowego na etapie rutynowego mesylowania benzyłowej grupy hydroksylowej w pozycji orto. Podjęte w serii eksperymentów próby wyjaśnienia przyczyn tej racemizacji doprowadziły do zaproponowania tworzenia soli acyloksyfosfoniowej jako produktu pośredniego ulegającego łatwej racemizacji. Przedstawione wyniki spektralne ( $^1\text{H}$  NMR i MS) wydają się potwierdzać jego istnienie w mieszaninie reakcyjnej ale konieczne wydaje się jeszcze bardziej jednoznaczne potwierdzenie. Trochę jestem zaskoczony, że Doktorantka nie spróbowała przeprowadzić redukcji *in situ* takiej soli acyloksyfosfoniowej przy użyciu np  $\text{NaBH}_4$  (lub  $\text{BH}_3$ ) w celu bezpośredniego otrzymania łatwego do identyfikacji i wydzielenia fosfinoboranu. Precedensy dla łatwej redukcji soli alkoksy fosfoniowych przy użyciu  $\text{NaBH}_4$  opisane zostały niedawno w pracach Gilheanego (*Chem. Commun.* **2012**, 817, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2720).

Na zakończenie omawiania części badań własnych chciałbym podkreślić, że przedstawione w pracy badania obejmujące syntezy chiralnych ligandów i testy katalityczne zrealizowane zostały na wysokim poziomie warsztatowym, systematycznie i z dbałością o charakterystykę spektralną produktów, chromatograficzne oznaczanie czystości enancjomerycznych i przypisanie konfiguracji absolutnych zarówno otrzymywanych ligandów jak i produktów badanych reakcji asymetrycznych. W przypadku P-stereogennych produktów podstawą przypisań konfiguracyjnych była korelacja chemiczna i/lub analiza rentgenostrukturalna a w pozostałych, porównanie z dostępnymi wzorcami.

Przedłożona rozprawa doktorska mgr Sylwii Kaczmarczyk jest napisana bardzo poprawnie i ma standardowy układ. Dyskusja wyników jest zwięzła i rzeczowa. Oprócz opisu badań własnych omówionych powyżej (70 stron) i części eksperymentalnej (45 stron) rozprawa zawiera także dobrze napisaną obszerną część literaturową (80 stron) ilustrującą zaawansowanie, zalety i mankamenty stechiometrycznych i katalitycznych procedur dostępnych dla enancjoselektywnej redukcji. Przedstawione dane literaturowe są bardzo aktualne i znakomicie wprowadzają w problematykę rozprawy doktorskiej. Całość rozprawy dopełniają jeszcze krótkie sformułowanie zakresu i celu pracy, podsumowanie, wykaz stosowanych skrótów oraz spis literatury cytowanej (147 pozycji).

Układ pracy, jej ogólna szata graficzna i redakcja nie budzą większych zastrzeżeń. Mam jednak kilka uwag, które chciałbym przekazać Doktorantce.

Str. 1 – Wykaz stosowanych skrótów jest wyjątkowo niepełny, że wymienię tylko dla przykładu brakujące E, PPTS, DIPEA, PMP itp.

Na str.47, Schemat 50 - struktury **144a** i **144b** są tożsame.

W części ogólnej str.78, rozdział 1.3.1.7. poświęcony wykorzystaniu fosfin przedstawia wykorzystanie amidów kwasów fosfinawego i zgodnie z kluczem nie powinno go być. Podobnie, tytuł ostatniego rozdziału „1.3.2. Fosfinotlenki” wprowadza w błąd. Rozdział nie opisuje w żadnym z podrozdziałów wykorzystania fosfinotlenków a jedynie fosfiny (dla porządku powinny one się znaleźć w rozdziale 1.3.1.) albo cykliczne diamidy i amido estry kwasu orto-hydroksyfosfonowego. *Nota bene* P-stereogenne fosfinotlenki były rzeczywiście wykorzystywane w katalizie asymetrycznej jako ligandy, że wspomnę tylko dla przykładu łatwe dla mnie do

zacytowania prace A. M. Maj i innych w *J. Organomet. Chem.* **2001**, 626, 157 i w *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 831.

Na str. 83 i 84 - fosfiny **241**, **242** i **246** nie są bis(fosfinami).

W odniesieniu do reakcji Mannicha nie znalazłem w pracy żadnego odniesienia (poza stosunkiem dr w tabeli) ani komentarza do obserwowanej diastereo selektywności (dr) ani stereochemicznego deskryptora dla tworzącego się w dużej przewadze diastereoizomerycznego produktu.

Na str. 107 – zdanie „Ligandy **5h** i **5i** ....są przeciwnymi enancjomerami 2-izopropylaoziridyny jest sformułowane niepoprawnie.

Str.113, 155 – co oznacza notacja  $\alpha$  w określeniu  $\alpha$ -nitroalkeny?

Str. 127 – opisuje Pani optymalizację procesu rozdziału kinetycznego związku **53** poprzez zmianę rozpuszczalnika. Czy to jest rzeczywiście jakiś trick?

Str.128, Schemat 28 – opisuje Pani usunięcie bloku tetrahydropiranylowego w związku **56** przy użyciu  $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ . Czy to ogólna procedura? I czemu nie użyto jej do odblokowania grup hydroksylowych w związku **81** skoro kataliza kwasowa nie działała (Schemat 46)?

Str. 154 – Nie podano jakie reagenty były zastosowane w nieudanych próbach redukcji tlenków monofosfin (e.g. **53**) To dosyć zaskakujące niepowodzenie i należałoby je wesprzeć faktami.

W części eksperymentalnej opisującej otrzymywanie pochodnych fosfinotlenkowych charakteryzacja produktów ogranicza się często do podania widm  $^1\text{H}$  NMR i  $^{31}\text{P}$  NMR i nie ma odniesień do wcześniejszych syntez.

To są oczywiście drobne uwagi, które mają raczej poświadczać skrupulatność recenzenta aniżeli kwestionować jakość pracy i prezentowanego przez Doktorantkę osiągnięcia badawczego, które oceniłem wysoko już wcześniej.

W konkluzji pragnę jeszcze raz podkreślić, że wyniki badań zaprezentowane w pracy doktorskiej mgr Sylwii Kaczmarczyk dotyczą aktualnej i ważnej tematyki a uzyskane rezultaty stanowią istotne osiągnięcie z zakresu metodologii syntezy i katalizy asymetrycznej. Doktorantka dowiodła wysokiej przydatności chiralnych S-stereogennych hydroksy amino sulfotlenków jako katalizatorów/ligandów dla prowadzenia wysoce enancjoselektywnych reakcji Mannicha, reakcji nitroaldolowych i reakcji cyklopropanowania. Podjęła też próbę oceny, które z chiralnych elementów używanych ligandów mają decydujący wpływ na kierunek i poziom obserwowanej indukcji. Ambitnie założony cel badań został więc w dużej mierze bardzo pomyślnie osiągnięty. Realizacja poszczególnych etapów pracy oraz interpretacja uzyskiwanych wyników potwierdzają bardzo dobrym przygotowanie Doktorantki do pracy badawczej zarówno od strony projektowej, eksperymentalnej jak i analizy i ewaluacji wyników. Należy również podkreślić, że uzyskane przez mgr Sylwię Kaczmarczyk wyniki zostały już w części opublikowane w formie pięciu publikacji w renomowanych czasopismach międzynarodowych i były też prezentowane na krajowych i międzynarodowych konferencjach w postaci ustnych komunikatów lub posterów.

Jestem w pełni przekonany, że przedstawiona rozprawa w zupełności spełnia wymagania stawiane przez ustawę. Wnoszę zatem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Sylwii Kaczmarczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Piotr Kusior". The signature is written in a cursive style with a vertical line on the left side.