

Prof. dr hab. Inż. Jacek Skarżewski

Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny
Politechnika Wroclawska, Wyb. Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
Tel.: (071) 320 2464
E-mail: jacek.skarzewski@pwr.edu.pl

Wrocław, 10 października 2016

Opinia

o pracy doktorskiej pani mgr Anety Rzewnickiej pt. "Tworzenie chiralnych cyklopropanów, jako kluczowy etap w syntezie konformacyjnie usztywnionych aminokwasów o znaczeniu biologicznym"

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opisuje badania przeprowadzone przez Autorkę pod kierunkiem pani prof. Wandy Haliny Midury w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi. Praca związana jest z tematyką uprawianą od wielu lat w Laboratorium kierowanym przez Promotora, a badania dotyczą wykorzystania reakcji enancjomerycznego ylidu siarkowego wprowadzonego do chemii przez prof. W. H. Midurę (*Synlett*, **2006**, 733-736.). Związek ten posłużył do dogodnej syntezy chiralnych epoksydów i cyklopropanów, enancjomerycznych bloków budulcowych, stosowanych następnie do otrzymywania ważnych produktów, zwykle o zastosowaniach farmakologicznych. W tym przypadku chodzi przede wszystkim o prekursory nienaturalnych, usztywnionych aminokwasów, które po wbudowaniu do łańcucha peptydowego, modyfikują jego właściwości fizjologiczne.

We wstępnej części dysertacji pani mgr Rzewnicka stwierdza, że celem jej prac doświadczalnych, a zarazem wyraźnie sprecyzowaną (na str. 3) tezę pracy doktorskiej jest opracowanie metod syntezy i otrzymanie trzech różnie podstawionych enancjomerycznych kwasów aminocyklopropanofosfonowych. Precyzuje, iż do tych cząsteczek docelowych będzie zmierzała wykorzystując reakcje cyklopropanowania za

pomocą ylidu (S)-(p-tolilosulfinylo)metylo dimetylosulfoniowego.

Wykorzystanie enancjomerycznych sulfotlenków jako chiralnych pomocników stanowiło jeden z kamieni milowch w rozwoju syntezy asymetrycznej. Do takiej właśnie kategorii odwołują się badania podjęte przez Doktorantkę. Rozszerzenie możliwości skutecznej syntezy układów posiadających centra stereogeniczne w pierścieniu cyklopropanu uważam za bardzo ważne, a tym samym wybór tematu za spełniający wysokie standardy nowości naukowej. Postawione i skutecznie zrealizowane zadania badawcze oceniam bardzo pozytywnie.

Dysertacja napisana jest w sposób klasyczny. Rozpoczyna ją wstęp, w którym sprecyzowane zostały ogólne zamierzenia badawcze, stanowiące zarazem tezę rozprawy doktorskiej. Rozdziały przedstawiające stan wiedzy (Część Literaturowa) dotyczą metod syntezy cyklopropanofosfonianów, a także wykorzystania wartości stałych sprzężenia fosfor-wodór (widma ^1H NMR) do określania względnej konfiguracji podstawników w cyklopropanofosfonianach. W rozdziale tym zreferowane zostały wybrane prace, a spis cytowanej literatury obejmuje ok. 100 pozycji. Moim zdaniem, wszystkie najważniejsze oryginalne prace, bezpośrednio odnoszące się do głównego tematu rozprawy, zostały tu uwzględnione.

Rozprawa jest starannie zredagowana i napisana poprawnym językiem, a stosowana nomenklatura chemiczna jest generalnie prawidłowa. Referując obszerny materiał trudno zupełnie ustrzec się od pomyłek. Np. wbrew intencji Autorki wzory **9a** i **9b** są identyczne, a związek **132** to nie acetal lecz ester (str. 37 i 38). Do tych nielicznych uchybień zaliczam „pierścień cyklopropylowy” (str. 41). Mamy podstawnik lub grupę cyklopropylową, ale pierścień cyklopropanu. Niezależnie od tej drobnej uwagi dotyczącej nomenklatury stwierdzam, że ten fragment rozprawy dowodzi kompetencji Autorki i świadczy o znajomości zarówno ogólnych zasad syntezy organicznej oraz wykorzystania technik NMR do analizy strukturalnej, jak i głównych rezultatów szczegółowych prac poprzedników.

Realizację zamierzeń przedstawiono w rozdziale zatytułowanym „Omówienie wyników badań własnych”. Szczegółowy opis wykonanych eksperymentów poprzedzony został krótkim wstępem, jeszcze raz wymieniającym główne założenia

(zadania) pracy: przeprowadzenie reakcji asymetrycznego cyklopropanowania z użyciem enancjomerycznego ylidu, dalszą funkcjonalizację tak otrzymanych enancjomerycznych sulfotlenków, usunięcie chiralnego pomocnika, i w końcu wprowadzenie grupy aminowej, tj. otrzymanie właściwych cząsteczek docelowych.

Realizacja pierwszego zadania została poprzedzona modelową reakcją cyklopropanowania, aby następnie wypróbować różne sposoby przekształcenia kwasu **148** w N-Boc pochodną znanego kwasu aminofosfonowego **130**. Właściwą syntezę docelowego produktu przeprowadzono już z enancjomerycznym ylidem **145** i uzyskano znaczny nadmiar diastereomeryczny oczekiwanego produktu. Tu, moim zdaniem, brakuje próby zbudowania modelu stereochemicznego, objaśniającego obserwowaną selektywność reakcji MIRC. Otrzymanie pożądanego produktu końcowego wymagało jeszcze usunięcia funkcji sulfotlenkowej (chiralnego pomocnika). Podczas zachodzącej pod wpływem chlorku izopropylomagnezowego reakcji Doktorantka zaobserwowała nieoczekiwane, interesujące przegrupowanie polegające na przesunięciu 1,2 grupy fosfonowej. Reakcja ta była potem badana przez zespół prof. Midury z udziałem mgr Rzewnickiej i rezultatem (opublikowanym ostatnio w *Eur. J. Org. Chem.* **2016**) jest uznanie jej za wewnątrzcząsteczkowy proces zachodzący poprzez struktury bicykliczne, stabilizowane kompleksowaniem jonu magnezu. Natomiast samo usunięcie grupy sulfinylowej, bez przegrupowania, zrealizowano stosując bardziej zachowawcze warunki tej samej reakcji (-50 °C zamiast -10 °C).

Syntezę kolejnej cząsteczki docelowej, tj. enancjomeru kwasu 1-amino-2-metylocyklopropanofosfonowego rozpoczęto od reakcji enancjomerycznego ylidu **145** z fosfonową pochodną estru t-butyłowego kwasu akrylowego. Reakcja MIRC dała trzy diastereomeryczne produkty, a dla głównego związku ustalono rentgenograficznie konfiguracje $1R,2S,R_S$. Ten i dwa pozostałe diastereomery metylowano i dla izomeru *cis* otrzymano produkt z retencją, a dla *trans* – z inwersją konfiguracji. Wzór produktu **163b** (Schemat 51, str. 70) jest niepoprawny, inny niż wskazano w końcowym zestawieniu. Niestety, reakcja desulfinyłacji metylowanych związków w niskiej temperaturze nie zachodziła wcale, a w wyższej prowadziła do produktów przegrupowania (1,2-przesunięcia grupy fosfonowej). W tej sytuacji mgr Rzewnicka wybrała odpowiednią

pochodną fosfonową akrylonitrylu i powtórzyła cykl reakcji (MIRC, metylowanie- tu siarczanem dimetylowym i LiHMDS) otrzymując jako główny produkt pochodną **168a**. Rozważając struktury α -sulfinylowych karboanionów Doktorantka przekonująco uzasadniła obserwowany przebieg metylowania (str. 77 i 78). Dzięki skutecznemu wydzieleniu czystego enancjomerycznego produktu metylowania nitrylu można było usunąć funkcję sulfotlenkową i tym sposobem zbliżyć się do cząsteczki docelowej. Struktura tego związku została poprawnie określona na podstawie wartości stałych sprzężeń $^3J_{PH}$ i J_{HH} . Następne kroki polegały na przekształceniu nitrylu w amid, a ten pod wpływem utleniania, poprzez nitren dał odpowiednią N-Boc pochodną **177**. Usunięcie blokady pomyślnie zakończyło syntezę.

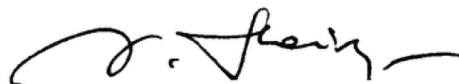
Trzecie zadanie polegało na syntezie enancjomerycznego kwasu 1-karboksy-2-aminocyklopentanofosfonowego (**189**). Tu również zastosowano reakcję MIRC z chiralnym ylidem **145**, aby po skutecznym acylowaniu anionu α -sulfinylowego, pozbyć się chiralnego pomocnika sulfinylowego, a następnie przekształcić jedną grupę karboksylową w aminową. Także to zadanie zostało skutecznie zrealizowane. W rezultacie Doktorantka otrzymała w sumie 44 nowe związki.

Niewątpliwie syntetyczna część zadania została wykonana z pełnym sukcesem, a otrzymane pośrednie i końcowe produkty zostały poprawnie scharakteryzowane i opisane. Warta podkreślenia jest zademonstrowana biegłość w wydzielaniu produktów oraz sprawna interpretacja widm i właściwe wnioski dotyczące struktury wyciągnięte na podstawie technik ^{31}P , ^{13}C i 1H NMR oraz widm masowych. Opisane w części eksperymentalnej procedury są wystarczająco dokładne aby można je było powtórzyć. Pewną niedoskonałością jest brak zakończenia opisu usunięcia blokady (str. 139).

Moje komentarze i wątpliwości oraz dostrzeżone usterki redakcyjne nie deprecjonują wartości naukowej przeprowadzonych badań, które oceniam bardzo wysoko. Podkreślam tu zwłaszcza znaczenie naukowe syntezy nowych chiralnych związków o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym, szeroki zakres wykonanych prac oraz bardzo dobre opanowanie przez Autorkę warsztatu chemika-syntetyka i poprawne posługiwanie się metodami analizy strukturalnej.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia z naddatkiem wszystkie 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 pani mgr Anety Rzewnickiej do dalszych etapów przewodu.

Biorąc pod uwagę znaczenie naukowe osiągniętych wyników i skuteczne dążenie do realizacji założonych celów, a także całkowity dorobek naukowy, w tym oryginalne publikacje: *Tetrahedron* **2013**, 69, 730-737; *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, 24, 937-941; *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2013**, 188, 483; *Synlett* **2014**, 25, 2213-2216; oraz *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2064–2074 (wg. Web of Science 15 niezależnych cytowań) proszę o rozważenie możliwości wyróżnienia dokonań Doktorantki.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Rzewnicka', written in a cursive style.