

dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK
Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Toruń, 29 października 2016r.

Recenzja

**rozprawy doktorskiej Pani mgr Anety Rzewnickiej
pt. „Tworzenie chiralnych cyklopropanów, jako kluczowy etap w syntezie
konformacyjnie usztywnionych aminokwasów o znaczeniu biologicznym”**

Zgłoszona do recenzji rozprawa Pani mgr Anety Rzewnickiej została wykonana w Zakładzie Chemii Heteroorganicznej, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, pod kierunkiem profesor dr hab. Wandy Midury.

Rozprawa wpisuje się w tematykę od lat realizowaną w grupie prof. Wandy Midury dotyczącą wykorzystania chiralnych ylidów sulfoniowych w syntezie układów zawierających pierścienie cyklopropanowy o potencjalnej aktywności biologicznej i farmakologicznej. Doktorantka podjęła się syntezy nowych chiralnych pochodnych cyklopropanowych zawierających funkcję aminokwasową.

Pod względem formalnym praca ma klasyczny układ treści. Zawiera spis treści, wykaz skrótów, wstęp, przegląd literatury, na który przypada 50 stron oraz badania własne, które zamieszczone są na 97 stronach, z których 49 stron to omówienie wyników badań, a 48 to część eksperymentalna zawierająca procedury syntetyczne i analizę fizykochemiczną otrzymanych pochodnych. Tekst zakończony jest spisem 125 odnośników cytowanej literatury. Integralną część pracy stanowią streszczenia pracy w języku polskim i angielskim oraz wykaz związków otrzymanych w pracy. Do pracy dołączony został również wykaz osiągnięć autorki obejmujący pięć publikacji z tzw. „listy Filadelfijskiej”: *Tetrahedron*, *Phosphorus Sulfur Silicon*, *Tetrahedron: Asymmetry*, *Synlett*, *Eur. J. Org. Chem.* oraz 4 komunikaty zjazdowe i 14 prezentacji posterowych.

We wstępie autorka pracy zaprezentowała cel pracy – opracowanie syntezy trzech optycznie czynnych kwasów aminofosfonowych, zawierających w swojej strukturze pierścień cyklopropanowy, analogów naturalnych i nienaturalnych aminokwasów o potencjalnej aktywności biologicznej i farmakologicznej. Założyła, że podstawione chiralne pierścienie cyklopropanowe będą syntetyzowane w wyniku reakcji funkcjonalizowanych alkenów z ylidem (S)-p-tolilosulfinylometylodimetylosulfoniowym generowanym *in situ* z odpowiedniej soli tetrafluoroboranowej wobec zasady.

W części literaturowej autorka zaprezentowała podstawowe metody syntezy związków zawierających pierścienie cyklopropanowy, a następnie skupiła się na układach zawierających w swojej strukturze funkcję aminokwasową. Zaprezentowała przykłady aminokwasów wykazujących specyficzne właściwości biologiczne i dokonała przeglądu literaturowego syntezy kwasów aminocyklopropylofosfonowych, które były przedmiotem jej rozprawy. Zaprezentowała metodologie wykorzystujące reakcje diazozwiązków, reakcje kondensacji, a w szczególności wykorzystywane w dalszych badaniach reakcje typu MIRC oraz reakcje polegające na funkcjonalizacji już istniejących pierścieni cyklopropanowych. Dodatkowo autorka w przeglądzie literaturowym umieściła rozdział poświęcony określaniu konfiguracji względnej w podstawionych cyklopropanach na podstawie stałych sprzężeń P-H, w którym w formie tabelarycznej przedstawiła dane dotyczące sprzężeń J_{P-H} dla 48 związków wraz z dyskusją. Przegląd literaturowy w mojej opinii stanowi ciekawe zestawienie informacji na temat syntezy i metodologii określania konfiguracji podstawionych cyklopropanów.

Zasadnicza część pracy dotyczyła syntezy podstawionych w pozycji 2 lub 3 kwasów aminocyklopropylofosfonowych i obejmowała następujące etapy: (a) syntezę i rozdział chiralnych pochodnych cyklopropylowych otrzymywanych w wyniku reakcji winylowych fosfonianów z ylidem (S)-p-tolilosulfinylometylodimetylosulfoniowym, (b) wprowadzenie podstawnika w pozycję 2 lub 3 w celu desymetryzacji cząsteczki, (c) usunięcie chiralnego pomocnika – grupy p-tolilosulfinylowej, (d) transformacje prowadzące do wprowadzenia do cząsteczki grupy aminowej i odblokowanie grupy kwasowej.

Doktorantka rozpoczęła pracę od syntezy kwasu 1-amino-2-dideuterocyklopropylofosfonowego. Do syntezy cyklopropanowania wykorzystwała dideuterowany winylowy fosfonian otrzymany w wyniku oksydatywnej syn-eliminacji odpowiedniego fenyloselenidu i ylid (S)-p-tolilosulfinylometylodimetylosulfoniowy. Kolejnym etapem była desulfinylacja, w trakcie której w zależności od temperatury prowadzenia

reakcji obserwowano migrację grupy fosforylowej. Niższa temperatura sprzyjała powstawaniu produktu nieprzegrupowanego. Hydroliza grupy estrowej, wymiana grupy karboksylowej na zablokowaną grupę aminową a następnie odblokowanie grupy aminowej oraz fosforylowej doprowadziło do otrzymania końcowego produktu.

Kolejne badania miały na celu syntezę kwasu 1-amino-2-metylocyklopropylofosfonowego. Wstępne badania doktorantka prowadziła z wykorzystaniem 2-(dimetoksyfosforylo)akrylanu tert-butylu. W tym przypadku, pomimo iż udało się z powodzeniem wprowadzić grupę metylową do struktury cyklopropanu, to ze względu na migrację grupy fosforylowej nie udało się otrzymać docelowego produktu. Reakcja wprowadzenia grupy metylowej była wykonana za pomocą LiHMDS i siarczanu dimetylu. Dopiero zamiana grupy estrowej na cyjankową w wyjściowym winylowym fosfonianie doprowadziła finalnie do syntezy aminokwasu z grupą metylową w pozycji 2 i pozwoliła uniknąć niepożądanych przegrupowań. W trakcie prowadzonych badań doktorantka wykazała, że na przebieg desulfonacji i migracji grupy fosforylowej wpływ ma nie tylko temperatura w jakiej zachodzi ten proces, ale również konfiguracja wyjściowego cyklopropanu. Założenia dotyczące mechanizmu tej reakcji zostały potwierdzone w oparciu o obliczenia teoretyczne metodami DFT.

W kolejnym kroku doktorantka przeprowadziła syntezę kwasu 1-karboksy-2-aminocyklopropylofosfonowego. Najlepsze wyniki uzyskała, kiedy grupa karboestrowa była wprowadzana do struktury cyklopropanu, zawierającego grupę karboksy-*tert*-butylową, za pomocą LiHMDS i chloromrówczanu etylu. Desulfonacja w tym przypadku zachodziła bez przegrupowania grupy fosforylowej. Najlepsze rezultaty procesu desulfonacji uzyskała stosując fenylosilan wobec KOH. Selektywna redukcja jednej z grup karboestrowych wymiana na grupę aminową, odblokowanie pozostałych grup w wyniku hydrolizy 6N HCl i reakcji z tlenkiem propylenu doprowadziła do założonego produktu.


Według mojej opinii wyżej opisane wyniki spełniają cele rozprawy. Najbardziej istotne elementy jakie rozprawa wnosi do wiedzy to:

- opracowanie nowej metodologii syntezy optycznie czynnych kwasów cyklopropyloaminofosfonowych,
- badania nad procesem przegrupowań grupy fosforylowej zachodzących w trakcie procesów desulfonacji,
- opracowanie metodologii desulfonacji przy pomocy fenylosilanu (PhSiH_3) i KOH.

Oceniając formalną stronę pracy stwierdzam, że praca napisana jest poprawnym językiem, przejrzysta, a cele i wnioski są wyraźnie sformułowane. Na podkreślenie zasługuje duża umiejętność doktorantki w zakresie ustalania struktury izolowanych produktów w oparciu o techniki NMR. Opisy eksperymentalne są wystarczająco szczegółowe, a do opisów dołączone są analizy widm ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR i HRMS. Nie udało się uniknąć drobnych błędów w trakcie pisania pracy, które jednakże nie wpływają na bardzo wysoką ocenę zaprezentowanych badań. Na przykład na stronie 5 doktorantka napisała, że istnieje wiele przeglądów poświęconych tematyce syntezy i wykorzystania pochodnych cyklopropanów, a w doświadczeniu 8 cytuje tylko dwie prace. Na Schemacie 7 struktura produktu *cis* i *trans* jest identyczna. Niejednoznaczna jest struktura produktu 34 w Tabeli 3. Produkty a i ent-a na Schemacie 17 nie są enancjomerami a powinny być. Alken z nagłówka Tabeli 7 powinien być usunięty, ponieważ Tabela prezentuje tylko stałe sprzężenia dla podstawionych cyklopropylofosfonianów. Na Schemacie 43 zamiast mieszaniny bromku fenyloselenenyloвого i bromu powinna być mieszanina difenylodiselenidu i bromu albo sam bromek fenyloselenenyloвого. Na tym samym schemacie pominięte zostało również stężenie użytego nadtlenu wodoru. Szkoda, że procedura ta nie została ujęta w części eksperymentalnej. Na stronie 92 błędnie użyto nr 184a zamiast 182a. W procedurach 1 i 2 str 104, i w procedurze 3 str 111 pominięte są ilości niektórych reagentów. Brak jest stężenia wodorotlenku litu w procedurze 1 str 129. Procedura hydrolizy na stronie 139 jest niedokończona. Brak jest pełnej charakterystyki produktów 150, 86a i 189. Niejasne jest też stosowanie bardzo wysokich stężeń w trakcie pomiarów skręcalności. Standardowo wartość ta oscyluje około 1, a w prowadzonych pomiarach w niektórych przypadkach była mierzona dla stężeń 10,1, str 106, 14,8 str. 131 i 19 str 133. Drobne błędy pojawiły też w spisie literatury - błędnie został podany rok poz. 1, pomyłka jest w numerze stron poz. 81, niejednolita jest numeracja stron poz 1 i 84.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić umiejętności eksperymentalne doktorantki, w zakresie syntezy i izolowania produktów. Wykazała się Ona dużą wiedzą teoretyczną w dziedzinie badań nad syntezą chiralnych pochodnych cyklopropanów, wartą podkreślenia umiejętnością samodzielnej analizy uzyskanych wyników, a przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pani mgr Anety Rzewnickiej spełnia w pełni wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku. Zwracam się więc do Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk z wnioskiem o dopuszczenie mgr Anety Rzewnickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie wnoszę o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

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

dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK