

# CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH I MAKROMOLEKULARNYCH

POLSKA AKADEMIA NAUK  
Zakład Chemii Heteroorganicznej  
90-363 Łódź, Sienkiewicza 112

Tel.: (+48-42) 680-32-34

Fax: (+48-42) 684-71-26

E-mail: [draj@bilbo.cbmm.lodz.pl](mailto:draj@bilbo.cbmm.lodz.pl)

AKADEMIA im. Jana DŁUGOSZA

Katedra Chemii Organicznej

Al. Armii Krajowej 13/15, 42-200 Częstochowa

Prof. dr hab. Józef Drabowicz

Łódź 29.08.2016

## OCENA

*rozprawy doktorskiej mgr Macieja Majdeckiego*

*pt. „Otrzymywanie i wykorzystanie fosforamiditowych pochodnych D-furanozydów w enancjoselektywnej syntezie organicznej”*

*Promotor: dr hab. Tomasz Bauera, prof. UW*

Badania metodologiczne ukierunkowane na syntezy nowych optycznie czynnych związków organicznych o mniej lub bardziej rozbudowanej architekturze molekularnej stanowią istotny fragment współczesnej syntezy organicznej. Wynika to głównie z ciągle rosnącego zapotrzebowania na chiralne połączenia organiczne obdarzone aktywnością biologiczną oraz materiałów zdolnych do tworzenia samoorganizujących układów supramolekularnych wykorzystywanych jako substraty w szeroko rozumianej chemii nowych materiałów których użyteczność jest bardzo ściśle związana z ich chiralnością. W ostatnich dwudziestu latach szczególnie szybko rozwijają się badania nad katalitycznymi metodami syntezy tego typu połączeń. Wynika to z faktu, że procedury katalityczne pozwalają na znaczne obniżenie kosztów realizowanych syntez i obniżają zagrożenia środowiskowe.

Do tego nurtu prac metodologicznych, istotnych z punktu widzenia zadań jakie stoją aktualnie przed syntezą organiczną, należy recenzowana rozprawa doktorska. Opisane w niej badania, zrealizowane pod promotorską opieką Pana prof. Tomasza Bauera, stanowią kontynuację, uprawianej z wielkim powodzeniem w Pracowni Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej Wydziału Chemii UW tematyki związanej z wykorzystaniem w syntezie

asymetrycznej nowych optycznie czynnych ligandów zdolnych do tworzenia koordynacyjnych połączeń z solami wybranych metali przejściowych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska to liczący 201 stron wydruk komputerowy, z zachowanym układem trzech podstawowych części merytorycznych. Stanowią je: „Część Literaturowa”, „Badania Własne” oraz „Część Eksperymentalna”. Te trzy merytoryczne rozdziały, podzielone formalnie na kilkadziesiąt podrozdziałów, zostały poprzedzone „Listą stosowanych w pracy skrótów” i liczącym 3 strony druku tekstem zatytułowanym „Założenia i Cel Pracy”, rozdzielone tekstem „Podsumowania i Wnioski” i zamknięte „Wykazem Opublikowanych Prac Autora Rozprawy” [5 opublikowanych prac (4 oryginalne) i 1 o charakterze przeglądowym]. Kończącym fragmentem wydruku komputerowego jest liczący 207 pozycji spis literatury cytowanej.

W otwierającym rozprawę tekście „Założenia i cel pracy” Autor przedstawił zakres zaplanowanych badań zmierzających do opracowania procedur syntezy grupy chiralnych ligandów amidofosforynowych (Doktorant używa określenia „ligandy fosforamiditowe”) i fosforynowych opartych na nowych pochodnych furanozydowych oraz (*S*)-BINOLU lub 2,2'-bifenolu i ich wykorzystania w dwóch reakcjach syntezy asymetrycznej (katalizowanej kompleksami miedzi reakcji sprzężonej 1,4-addycji i katalizowanej kompleksami palladu reakcji „podstawienia allilowego”).

Liczącą 70 stron druku „Część literaturową” podzielił Doktorant na 3 fragmenty. W pierwszym z nich zatytułowanym „Addycja sprzężona” omówił kolejno podstawowe definicje związane z tym pojęciem, syntezy ligandów fosforoamiditowych i ich wykorzystaniem w enancjoselektywnych reakcjach sprzężonej addycji dietylocynku, wodorowania, podstawienia allilowego, hydrosililowania, wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hecka i hydrowinylowania oraz ich zastosowanie w syntezach wieloetapowych (synteza prostaglandyn PGE oraz pochodnych  $\beta$ -aminokwasów). Przedstawił również inne ligandy stosowane w reakcjach sprzężonej addycji oparte na TADDOL-u, bifenylu, binaftyli i pochodnych peptydowych. Następny fragment „Części Literaturowej” stanowi tekst zatytułowany „Podstawienie Allilowe”. Przedstawił w nim Doktorant kolejno podstawowe definicje związane z tym pojęciem, mechanizm reakcji katalizowanej kompleksami palladu oraz powody dla których pojawia się w nich indukcja asymetryczna, wykorzystywane substraty i odczynniki nukleofilowe oraz optycznie czynne ligandy wykorzystywane w asymetrycznej wersji tej reakcji. Osobny podrozdział poświęcił Doktorant

omówieniu kompleksu  $\eta^3$ -allilowego i jego izomeryzacji określanej jako proces  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$  ( $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$ ) włączając problem wymiany ligandów oraz mechanizm pseudorotacji układu allilowego.

Trzeci fragment omawia literaturowe dane na temat, opartych na pentozach i heksozach, ligandów cukrowych wykorzystywanych w asymetrycznych reakcjach „postawienia allilowego” i sprzężonej addycji.

Zapoznanie się z tak przygotowaną „Częścią Literaturową” pozwala na stwierdzenie, że Doktorant jest dobrze zapoznany z literaturę przedmiotu i na bieżąco ją śledzi, a po lekturze całej rozprawy na wyrażenie opinii, że podjął również próby realizacji badań odpowiadających najnowszym trendom literaturowym z zakresu poszukiwań najskuteczniejszych procedur asymetrycznych wersji reakcji sprzężonej addycji i „postawienia allilowego”.

Tej tematyce poświęcone są badania własne Autora. Zostały one opisane na kolejnych 56 stronach rozprawy. Tekst ten, zaopatrzony we własne „Wprowadzenie”, został podzielony na 3 fragmenty.

Pierwszy z nich omawia wyniki badań nad syntezą chiralnych ligandów przy wykorzystaniu D-ksylozy jako wyjściowego substratu cukrowego w syntezie pochodnych 3-amino- $\alpha$ -D-furanozydowych **98-103,108**, **111-118** i **121** oraz ksylofuranozydów **105** lub **122**. Zrealizowane eksperymenty doprowadziły kolejno do izolacji: a) serii drugorzędowych ligandów amidofosforynowych (oznaczonych numerami **L1-L7**) pochodnych (*R*)-BINOL-u lub 2,2'-bifenolu i układów 3-amino- $\alpha$ -D-furanozydowych oznaczonych numerami **98-103,108**; b) analogicznej serii trzeciorzędowych ligandów amidofosforynowych (oznaczonych numerami **L9-L15**) pochodnych (*R*)-BINOL-u i układów 3-amino- $\alpha$ -D-furanozydowych oznaczonych numerami **111-118** i **121**; c) dwóch ligandów fosforynowych pochodnych (*S*)-BINOL-u i ksylofuranozydów **105** lub **122**.

W drugim fragmencie Doktorant opisał wyniki badań nad wykorzystaniem zsyntetyzowanych ligandów **L1-L15** w dwóch modelowych reakcjach syntezy asymetrycznej: katalizowaną solami miedzi (II) [głównie trifluorometanosulfonianem miedzi (II)] reakcję sprzężonej addycji dietylocynku do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów oraz katalizowaną solami palladu reakcję „podstawienia allilowego”. Jako substraty dla pierwszej reakcji Doktorant wybrał 3 modelowe  $\alpha,\beta$ -nienasycone ketony: cykliczny enon (cykloheks-2-en-1-on) oraz 2 acykliczne enony (zatłoczony sterycznie *trans*-chalkon i benzylidenoaceton). Zrealizowane eksperymenty wykazały, że najwyższe nadmiary enancjomeryczne obserwuje się dla trzeciorzędowych ligandów amidofosforynowych i *trans*-chalkonu (najlepszy wynik zaobserwowany został dla liganda **L14**-

wyzolowany w reakcji z tym ligandem keton (2-fenyl)-*n*-butylofenylowy **19** miał nadmiar enancjomeryczny równy 85% przy wydajności chemicznej 89%). Gorszy wynik zaobserwowano w reakcji z benzylidenoacetone (maksymalny nadmiar enancjomeryczny dla powstającego 4-fenylheksan-2-onu - **23** wynosił 78% przy wydajności 83%). Najniższy stopień indukcji asymetrycznej został zaobserwowany dla cykloheks-2-en-1-onu - najwyższy nadmiar enancjomeryczny dla powstającego 3-etylocykloheksenonu- **12** wynosił 61% przy wydajności 64%. Warto dodać, że dla tej reakcji nie zaobserwowano wpływu chiralności fragmentu aminocukrowego amidofosforynów na wielkość indukcji asymetrycznej. Ligandy oparte na tym samym układzie aminocukrowym i enancjomerach BINOL-u dają produkty o przeciwnych konfiguracjach ale o bardzo zbliżonych wartościach nadmiarów enancjomerycznych.

Fragment omawiający wyniki badań nad enancjoselektywną reakcją „podstawienia allilowego” rozpoczyna się opisem procedur wykorzystanych do syntezy substratów (odpowiednio sfunkcjonalizowanych allilowych octanów **68**, **130**, **132**, **135** i **138**, benzoesanu **125** i metylowęglanów **83** i **129** (metylowęglan **83** na Schematach 79, 88 i 89 na str. 101, 115 i 116 i na str 174 jest octanem, podobnie metylowęglan **129** na Schemacie 80 na str. 102 i na str. 174 jest octanem). Pierwsze eksperymenty nad reakcją enancjoselektywnego „podstawienia allilowego” rozpoczął Doktorant od zbadania stopnia indukcji asymetrycznej w reakcji „alkilowania allilowego” octanu **68** w reakcji z anionem di(metoksykarbonylo)metylowym generowanym w środowisku reakcji z malonianu dimetylu (lub wprowadzonym do mieszaniny reakcyjnej jako dimetylomalonian sodu) prowadzonej w obecności katalitycznych ilości dimeru chlorku allilopalladu(II) i ligandów amidofosforynowych **L9** i **L14** które dały najwyższe enancjoselekcje w reakcji sprzężonej addycji dietylocynku do enonów. Wyniki tych eksperymentów wykazały, że te ligandy prowadziły do utworzenia oczekiwanych produktów **69** ale z niskimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi w zakresie od 22 do 72 %. Znacznie lepsze wyniki zostały otrzymane przy wykorzystaniu drugorzędowych amidofosforynowych ligandów **L1-L8**. Po optymalizacji warunków reakcji ligandy **L5** i **L6** dostarczyły produkt **69** z wydajnościami powyżej 80 % i nadmiarami enancjomerycznymi w zakresie 95- 98%. Znacznie gorsze wyniki były obserwowane przy wykorzystaniu tych ligandów w przypadku allilowych substratów **129** (ee produktu **81** w zakresie od 10 do 49%), **83** (ee produktu **73** w zakresie od 7 do 16%), **132** (ee produktów **142** i **143** w zakresie od 8 do 45%), **135** lub **138** (ee produktu **86** w zakresie od 74 do 79%). Natomiast bardzo dobre wyniki zostały zanotowane w reakcji enancjoselektywnego „allilowego aminowania” allilowego octanu **68**. Po optymalizacji warunków reakcji przy

wykorzystaniu ligandów **L5**, **L6** otrzymane zostały z bardzo dobrymi wydajnościami allilowe aminy **84** oraz **145-149** charakteryzujące się nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 86%, a w licznych eksperymentach izolowane były: allilopirolidyna **145**, *N*-allilopiperydyna **146**, *N*-allilomorfolina **147** i *N*-allilobenzylpiperazyna **148** z ee w zakresie 98-99%. Przy wykorzystaniu ligandu **L14** otrzymano *N*-allilobenzylloaminę **84** o nadmiarze enancjomerycznym 64-65%. Bardzo interesujące zakończenie tego fragmentu badań własnych stanowi oparta na analizie rentgenostrukturalnej kompleksu  $\eta^3$ -allilowego  $\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L6})_2$  dyskusja stereochemicznego modelu reakcji „allilowego alkilowania” octanu **68** za pomocą anionu di(metoksykarbonylo)metylowego, generowanego z malonianu dimetylu.

W końcowym fragmencie „Badań Własnych” Doktorant opisał bardzo interesujące i zakończone powodzeniem eksperymenty nad syntezą optycznie czynnych, zabezpieczonych grupą *tert*-butyloksykarbonylową *N*-(Boc)-aminokwasów **155** i **157**. Wyjściowym substratem był wspomniany już wcześniej malonian (*S*)-**69** mający ee = 94%, wyizolowany z wydajnością 95% jako produkt reakcji „allilowego alkilowania” octanu **68** za pomocą anionu di(metoksykarbonylo)metylowego, generowanego z malonianu dimetylu, prowadzonej w obecności liganda **L6** (eksperyment wykonany przy użyciu 16 mmoli wyjściowego octanu). Optymalizacja standardowych przemian tego malonianu pokazanych na Schematach 96-98 (dekarboksylacja do monoestru **150**, hydroliza utworzonego estru do kwasu **151**, konwersja kwasu w amid **152** i redukcja amidu do aminy **153**) doprowadziła do izolacji karbaminianu **154** mającego jednak znacznie obniżoną wartość nadmiaru enancjomerycznego (ee = 80%) w porównaniu z amidem **152** (ee = 95%). Doktorant tłumaczy ten fakt częściową racemizacją na etapie redukcji amidu **152** do aminy **153** za pomocą  $\text{LiAlH}_4$ . W finalnym etapie syntezy karbaminian **154** został przekształcony w *N*-(Boc)-aminokwas **155** w wyniku utleniającego „rozcięcia” wiązania podwójnego. Reakcja ta przeprowadzona przy użyciu nadjodanu sodu, jako stechiometrycznego odczynnika utleniającego, i katalitycznych ilości wodzianu trichlorku rutenu prowadziła do zgenerowania grupy karboksylowej. Warto zauważyć, że całkowita wydajność *N*-(Boc)-aminokwasu **155** otrzymanego według tej 9-cio etapowej procedury wynosiła 17% (przy przyjęciu *trans*-chalkonu jako achiralnego substratu). W syntezie drugiego optycznie czynnego, zabezpieczonego na atomie azotu grupą Boc, aminokwasu **157** kluczowym etapem była konwersja optycznie czynnego kwasu **151** w karbaminian **156** zgodnie z opisaną w literaturze procedurą opartą na przegrupowaniu Curtisa (schemat 100). Utleniające „rozcięcia” wiązania podwójnego w tym karbaminianie, przeprowadzone ponownie przy użyciu nadjodanu sodu jako stechiometrycznego odczynnika utleniającego i katalitycznych

ilości wodzianu trichlororku rutenu doprowadziło do zgenerowania grupy karboksylowej i utworzenia chronionego aminokwasu **157** charakteryzującego się niezmiennym, porównaniu z kwasem **151**, nadmiarem enancjomerycznym (ee = 91%). Całkowita wydajność tej 7-mio etapowej procedury wynosi 23% (przy przyjęciu *trans*-chalkonu jako achiralnego substratu).

Część eksperymentalna rozprawy to 57-mio stronicowy opis procedur wykorzystanych do syntezy nowych chiralnych ligandów uzupełniony ich pełną charakterystyką spektralno-analityczną oraz opisami procedur syntetycznych wykorzystanych do otrzymania związków pośrednich i opisanych już w literaturze chemicznej substratów.

Osiągnięte przez Doktoranta wyniki zostały przedstawione w sposób wyczerpujący w poprzedzającym „Część Eksperymentalną” tekście „Podsumowanie i Wnioski”. Ten niespełna dwustronicowy tekst obrazuje oryginalność syntetycznego segmentu rozprawy (opartego na koniecznych modyfikacjach standardowych procedur z zakresu klasycznej syntezy organicznej) zalety i ograniczenia nowych ligandów w modelowych reakcjach sprzężonej addycji i „podstawienia allilowego” oraz możliwości wykorzystania reakcji „podstawienia allilowego” jako kluczowego elementu w wieloetapowych syntezach dwóch optycznie czynnych aminokwasów. Najlepszym potwierdzeniem ich merytorycznej wartości jest fakt, że 2 oryginalne, wieloautorskie, prace przygotowane w oparciu o nie zostało już opublikowane w uznanych czasopismach o międzynarodowej cyrkulacji (*Tetrahedron*, *ChemCatChem*). Doktorant jest również współautorem jednego opracowania o charakterze przeglądowym (*Curr. Org. Chem.*). Świadczy to jednoznacznie, że oceniana rozprawa uzupełnia w bardzo interesujący sposób, mające ponad dwadzieścia lat tradycji i związane z nazwiskiem Pana |prof. Janusza Jurczaka, badania realizowane w Pracowni Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej Wydziału Chemii UW.

Przedstawiona do oceny praca doktorska została zredagowana w sposób bardzo czytelny i logicznie uporządkowany. Na wyróżnienie zasługuje również forma edytorska wydruku komputerowego pozwalająca na wygodne śledzenie rozważań Autora i zawartych w „Części Eksperymentalnej” danych fizykochemicznych, między innymi wartości nadmiarów enancjomerycznych, oczyszczanych techniką chromatografii kolumnowej, wielu enancjomerycznie wzbogaconych związków pośrednich i finalnych produktów. Zapoznanie się z tymi danymi, które wskazują na zmiany nadmiarów enancjomerycznych substratów i produktów dla niektórych przemian, a w szczególności lektura fragmentu rozprawy w którym znajduje się informacja o znacznie niższym nadmiarze enancjomerycznym aminy **153** tworzącej się przez redukcję amidu **152** (Schemat 98) zrodziła u mnie pytanie, czy obserwowane zależności nie wynikają,

przynajmniej częściowo, z wystąpienia zjawiska samo-różnicowania enancjomerów otrzymanych przez Doktoranta związków w trakcie ich oczyszczania techniką typowej chromatografii kolumnowej. Szkoda, że Doktorant nie uwzględnił w swoich rozważaniach tego zjawiska jako potencjalnego źródła zaburzającego precyzyjne oznaczanie nadmiarów enancjomerycznych próbek substancji enancjomerycznie wzbogaconych oczyszczanych metodą chromatografii kolumnowej. Zjawisko to, zaobserwowane dla próbek enancjomerycznie wzbogaconego amidu karboksylowego po raz pierwszy już w roku 1984 (R. Charles, E. Gil-Av, J. Chromatogr. 1984, 298, 516–520) wydają się mieć, w świetle ostatnich prac grupy Soloshonoka charakter ogólny (i dla którego Soloshonok proponuje angielski akronim SDE (self-disproportionation of enantiomers- V. A. Soloshonok, K. D. Klika, Helv. Chem. Acta 2014, 97, 1583–1589.) i istotny dla amidów karboksylowych (Helv. Chim. Acta 2015, 98, 1147–1159).

Bardzo nieliczne, typowe uwagi o charakterze merytorycznym i redakcyjno-edytorskim które nasunęły mi się w trakcie lektury rozprawy wymieniam poniżej, wypełniając obowiązki recenzenta. Pierwsza wątpliwość o charakterze merytorycznym wiąże się z określeniem „dwa chiralne atomy fosforu” (str. 17, Rysunek 4). Atom nie może być chiralny. Inne wątpliwości o charakterze merytorycznym wiążą się;

- a) określeniem „.....stereogeniczne centrum allilowe” (str.31)
- b) nazwaniem podstawnika diaminoalkilowego w amidofosforynie **L21** .....chiralną aminą ((*R,R*)-bis-(1-fenyletylo)aminą) (Schemat 14, str.20)
- c) niezgodność wartości ee w opisie syntezy kwasu **157** (str.192) ( w ostatniej linii tekstu 91% , a poniżej przy wartości skręcalności właściwej 88%
- d) fragmentem zdania .....uzyskując czysty karbaminian **154** z wydajnością 94% i *indukcją asymetryczną* o wartości 80% ( Schemat 98) (str. 129). Optycznie czynny karbaminian **154** nie tworzy się w reakcji syntezy asymetrycznej ale w wyniku stereospecyficznego zabezpieczenia grupy aminowej w aminie **153**, nie ma więc możliwości *indukcją asymetrycznej* w tej przemianie.

Wątpliwości o charakterze redakcyjno-merytorycznym wiążą się:

- a) z tytułem podrozdziału 3.2.9. (Fosforynowe ligandy 3-amino-3,5-dideoksy-D-rybo-i-ksylofuranozydu). Fosforyny nie mogą być utworzone z aminopochodnych
- b) z błędami we wzorach metylowęglanów na Schematach 79,80, 88 i 89 (są to wzory octanów)

Uwagi o charakterze redakcyjno-merytorycznym nie związana z chemicznymi treściami rozprawy wiąże się z fragmentami zdań (określeń):

- a) ..... które znalazły zastosowanie w różnych dziedzinach *przemysłu*, takich jak : farmacja, agrochemia, *synteza polimerów* czy też *chemia zapachów i smaków* ( str. 3)
- b) *Aktywność* oraz selektywność *reakcji asymetrycznej* ..... ( str. 3)
- c) .....a jego miękki charakter wynika z obecnego w tym substracie efektu rezonansowego
- d) określenia; „ płaski kwadrat” (str.27); „ płaska geometria kwadratu” (str.42)
- e) określenia .....całkowitą inwersję konfiguracji.....

Jedyny typowy błąd korektorski zauważyłem na str. 171 (powtórzenie numeru 125)

Wspomniane powyżej nieścisłości o charakterze merytorycznym i usterki redakcyjno-merytoryczne nie mogą w najmniejszym stopniu wpłynąć na pozytywną ocenę rozprawy której program badawczy został w pełni zrealizowany, a uzyskane wyniki pozwoliły na izolację nowej grupy optycznie czynnych ligandów fosforoorganicznych użytecznych w wybranych katalitycznych reakcjach syntezy asymetrycznej. Realizacja programu badawczego oraz redakcja rozprawy dowodzą, że jej Autor jest wszechstronnie wykształconym chemikiem-organikiem, zdolnym do rozwiązywania trudnych zadań syntetycznych jak i określania struktury otrzymywanych nowych połączeń przy wykorzystaniu dostępnych technik spektralno-analitycznych. Jestem w pełni przekonany, że recenzowana praca doktorska spełnia wszystkie wymogi stawiane przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 ((Dz.U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595) wraz ze zmianami wprowadzonymi to tej Ustawy przez Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz. U RP z dnia 22 grudnia 2014 r. Poz. 1852) roku pracom doktorskim. Pozwala mi to wystąpić z pełnym przekonaniem z wnioskiem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie Pana mgr Macieja Majdeckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego

