

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
P O L S K I E J A K A D E M I I N A U K

Prof. Bartłomiej Furman

01-224 Warszawa
ul. KASPRZAKA 44/52
Tel. (22) 343 2053
Fax: (22) 632 66 81
E-mail: furbar@icho.edu.pl

Warszawa, 15.10.2016

Recenzja

Pracy doktorskiej magistra Macieja Majdeckiego
zatytułowanej „Otrzymywanie i wykorzystanie fosfoamiditowych pochodnych D-
furanozydów w enancjoselektywnej syntezie organicznej”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska magistra Macieja Majdeckiego wykonana została na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem dr hab. Tomasza Bauera, prof. UW. Praca liczy w sumie 201 stron, ma układ klasyczny i składa się ze wstępu, części literaturowej, wyników własnych, podsumowania oraz części eksperymentalnej. Już na wstępie do niniejszej recenzji pragnę powiedzieć, że praca jako całość jest zgrabnym przedstawieniem aktualnego stanu wiedzy w temacie otrzymywania i wykorzystania w syntezie asymetrycznej nieracemicznych amidofosforynów. I w związku z nazewnictwem tytułowych połączeń fosforu (III) pojawia się moja pierwsza uwaga czy też zastrzeżenie. Autor rozprawy konsekwentnie używa nazwy fosfoamidity w odniesieniu do opisywanych pochodnych kwasów fosforowych. Właściwa nazwa tego typu połączeń to amidofosforyny, a zastosowana już w tytule nazwa jest dość niefortunnym spolszczeniem nazwy angielskiej.

Rozprawę rozpoczyna krótki wstęp, z którego dowiadujemy się że głównym przedmiotem badań było opracowanie syntezy amidofosforynów zawierających jako jeden z elementów odpowiednio zabezpieczony monosacharyd. Kolejnym etapem prac było przetestowanie możliwości enancjoróżnicujących aminofosforynowych katalizatorów w wybranych reakcjach.

Część literaturowa rozprawy jest dobrym wstępem ułatwiającym śledzenie materiału opisanego w badaniach własnych. Doktorant na pierwszych stronach przybliżył nam paradygmat reakcji sprzężonej addycji. W formie trochę może nazbyt skondensowanej przedstawia podstawowe zagadnienia takie jak mechanizm procesu 1,4-addycji jego regioselektywność czy zakres stosowanych czynników nukleofilowych. W kolejnym podrozdziale mamy przegląd chiralnych ligandów stosowanych w asymetrycznym wariacie reakcji Michaela. W tym miejscu autor rozwija mocniej skrzydła. Z wyczuwalną znajomością tematu opisuje syntezę i wykorzystanie chiralnych estrów fosforowych w reakcji sprzężonej addycji duży nacisk kładąc przy tym na amidofosforyny. W sposób umiejętny opisuje historię wywiedzenia tego typu ligandów podkreślając fakt, że jednym z pierwszych chemików wykorzystujących chiralne kompleksy amidofosforynowe w syntezie asymetrycznej był tegoroczny laureat Nagrody Nobla Ben Feringa. W tym samym rozdziale mamy wyliczone procesy enancjoselektywne, w których ligandy amidofosforynowe spełniają rolę czynników stereoróżnicujących. Upředzając fakty doktorant w badaniach aktywności otrzymanych ligandów wykorzystał dwie z przytoczonych reakcji i trochę szkoda że nie przetestował chociaż jednego nowo otrzymanego ligandu w innych ciekawych, a bardziej wymagających, procesach (uwodornienie prochiralnych enamidów, hydrosililowanie). W kolejnych podrozdziałach omówiono mechanizm, warunki, zakres i ograniczenie katalizowanego palladem nukleofilowego podstawienia alilowego (reakcja Tsuji-Trosta). W tym samym rozdziale przeprowadzono dyskusję asymetrycznego wariantu podstawienia nukleofilowego. Tak dokładne omówienie powyższego procesu uważam za odpowiednie w kontekście przedstawionych dalej rezultatów własnych. Również rozdział „Ligandy cukrowe w asymetrycznych reakcjach podstawienia i redukcji” został przygotowany kompetentnie. Widać, że takie zastosowanie cukrowych ligandów było wiodącym przedmiotem zainteresowania Doktoranta. Podsumowaniem tego rozdziału może być stwierdzenie, że ze względu na złożoność strukturalną i mnogość centrów stereogenicznych w cukrach zaprojektowanie wydajnego, uniwersalnego i efektywnego katalitycznego liganda posiadającego w swej strukturze przestrzennie różnicujący fragment węglowodanowy jest trudne. Tezy tej Doktorant dowiódł w części badania własne. Podsumowując, ta część rozprawy jest napisana w zdecydowanej większości poprawnym językiem, a nomenklatura chemiczna, poza wytkniętym już fosforamidem, jest prawidłowa.

Część badania własne liczy prawie 60 stron i jest szczegółowym omówieniem prowadzonych przez Doktoranta badań. Już na pierwszej stronie pojawia się problem poprawnego nazewnictwa syntetyzowanych monosacharydów. Autor konsekwentnie używa

nazwy furanozyd w przypadku Swoich związków. Reguły nazewnictwa cukrów zalecają stosowanie określenia glikozyd (piranozyd, furanozyd) do acetalu posiadające przy węglu anomerycznym podstawnik alkoksylowy (OMe, OBn, OPh itd.). Syntetyzowane przez Doktoranta acetonidy nie mogą być nazywane według tej konwencji, a prawidłowe nazwy wybranych pochodnych to na przykład 1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ksylofuranosa (94).

Prace badawcze Doktorant rozpoczyna od syntezy kilkunastu furanoz wykorzystując jako związek wyjściowy tanią D-ksylozę. We wszystkich otrzymanych ligandach grupy hydroksylowe przy węglach C-1 i C-2 furanoz są zabezpieczone cyklicznym acetonidem, a modyfikacji ulega otoczenie węgli C-3 i C-5. Należy dodać, że wszystkie przeprowadzone syntezy są dość wydajne, a napotkane trudności syntetyczne pokonał Doktorant z łatwością. Następnie wykorzystując otrzymane pochodne cukrowe Autor syntetyzuje kilkanaście ligandów amidofosforynowych posiadających przy atomie fosforu II lub III rzędowy atom azotu. Należy tu dodać, że wszystkie otrzymane połączenie są dobrze opisane w części eksperymentalnej, a ich analizy spektroskopowe nie budzą wątpliwości. Mając bibliotekę amidofosforynowych ligandów posiadających w swej strukturze jednostką furanozową oraz chiralny fragment binaftolowy Doktorant przystąpił do realizacji głównego celu Swojej pracy czyli określenie ich aktywności w wybranych reakcjach asymetrycznych. Pierwszym procesem modelowym była asymetryczna, katalizowana solami miedzi, 1,4-addycja dietylocynku do α,β -nienasyconych ketonów. W wyniku przeprowadzonych prac Doktorant określił wpływ objętości podstawnika przy węglu C-5 reszty cukrowej i rzędowości atomu azotu na siłę indukcji asymetrycznej w badanej reakcji. Stwierdził również, że (*S*)-binaftol tworzy parę dopasowaną z fragmentem cukrowym amidofosforynu. Spośród testowanych enonów cykloheksenon okazał się substratem najbardziej wymagającym dając oczekiwane addukty z indukcją asymetryczną sięgającą 60% (dla innych testowanych enonów 85 i 79%). Zdecydowanie bardziej satysfakcjonujące wyniki otrzymano, choć po dość agresywnej optymalizacji, w przypadku drugiego asymetrycznego procesu - reakcji Tsuji-Trosta. Dla niektórych substratów i w obecności cukrowych amidofosforynów reakcje przebiegały z indukcją asymetryczną sięgającą 99%. Równie efektywnie przebiegała, prowadząca do chiralnych alliloamin, reakcja enancjoselektywnego aminowania odpowiednich octanów allilowych. W przypadku tego procesu wykorzystano układ katalityczny opracowany uprzednio dla reakcji alkilowania allilowego.

Zwieńczeniem przeprowadzonych przez Doktoranta badań była synteza dwóch chiralnych związków aminokwasowych. Do wygenerowania centrum stereogenicznego o określonej konfiguracji posłużyła asymetryczna reakcja alkilowania allilowego z

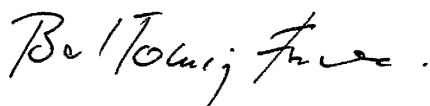
wykorzystaniem opisanego przez Doktoranta ligandu. Otrzymane nieracemiczne addukty zostały następnie przekształcone w β - i γ -aminokwasy. Obie syntezy są eleganckie i wydajne, a analiza otrzymanych danych spektroskopowych dobrze świadczy o przygotowaniu Doktoranta. Tylko trochę szkoda, że autor nie pokusił się o znalezienie związków naturalnych bądź farmakologicznie aktywnych w skład których wchodzi nowo otrzymane aminokwasy.

Również w tej części pracy błędy i pomyłki są nieliczne. Na stronach 101 i 102 struktury **83** i **129** to octany, a powinny być węglany, strona 105 powinno być „prowadzi do octanu trimetylosililowego”. Takie drobiazgi nie obniżają w najmniejszy sposób pozytywnej oceny recenzowanej dysertacji. W części badania własne brakuje trochę odnośników literaturowych do poszczególnych syntez, również stwierdzenia typu „wedle mojej najlepszej wiedzy” nie pokazują źródła owej.

Nie mam istotnych uwag do opisu eksperymentów. Wszystkie omawiane związki zostały starannie scharakteryzowane spektralnie.

Pan mgr Macieja Majdeckiego jest współautorem trzech prac oryginalnych w renomowanych czasopismach chemicznych. Jest również współautorem dwóch prac przeglądowych, z czego jedna jest bezpośrednio związanej z tematem pracy doktorskiej. Dorobek publikacyjny bardzo dobrze świadczy o wadze podjętych przez doktoranta problemów.

Podsumowując uważam, że praca doktorska mgr Macieja Majdeckiego zasługuje na wysoką notę. Tematyka pracy została dobrze pomyślana, a zakreślony plan badań był konsekwentnie realizowany przez doktoranta. Przedstawiony w pracy materiał badawczy został zebrany i opisany w stosunkowo niedługim czasie co świadczy o dużej sprawności manualnej i intelektualnej doktoranta. Jestem przekonany, że rozprawa doktorska mgr Macieja Majdeckiego spełnia wszelkie wymagania Ustawy o Tytule Naukowym i Stopniach Naukowych i w konsekwencji wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu.


Bartłomiej Furman