

Wydział Farmaceutyczny
Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej
dr hab. n. chem. Dorota Gabriela Piotrowska, prof. nadzw. UMed

Łódź 20 lutego 2018

Recenzja pracy doktorskiej mgr Szymona Jarzyńskiego zatytułowanej
„*Nowe chiralne azirydynyloalkohole jako efektywne katalizatory w syntezie*
***asymetrycznej*” przedstawiona Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu**
Łódzkiego w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem prof. dr hab. Stanisława Leśniaka, w zespole, który od wielu lat zajmuje się poszukiwaniem heterocyklicznych ligandów o potencjalnym zastosowaniu w organokatalizie.

Tematyka pracy doktorskiej mgr Szymona Jarzyńskiego wpisuje się w wysoce aktualny nurt badań współczesnej chemii organicznej i związany jest z poszukiwaniem nowych związków enancjomerycznie czystych zawierających w swojej strukturze fragment azirydyny i rozpoznaniem zakresu ich zastosowań w katalizie asymetrycznej. Pozyskiwanie związków enancjomerycznie czystych ma kluczowe znaczenie nie tylko z punktu widzenia rozwoju samej chemii organicznej, ale również innych dziedzin nauki, w tym farmacji i medycyny. Synteza enancjoselektywna oferuje bowiem możliwość otrzymywania optycznie czynnych substancji aktywnych wchodzących w skład wielu leków. Pozyskiwanie zaś biologicznie czynnych związków o jak najwyższej czystości enancjomerycznej wynika bezpośrednio z ich mechanizmu działania, np. wiązania się ze receptorami o ściśle zdefiniowanej strukturze przestrzennej.

Przedstawiona do oceny rozprawa została przygotowana w formie komentarza do spójnego tematycznie cyklu 8 współautorskich prac opublikowanych w latach 2013–2017. Opis wyników prac własnych poprzedzony został wstępem, w którym na 17 stronach w oparciu o przegląd literatury przedmiotu Doktorant opisuje właściwości, wybrane zastosowania pochodnych azirydyn, metody syntezy zarówno chiralnych i achiralnych azirydyn, a także wybrane reakcje asymetrycznego otwarcia pierścienia azirydynowego oraz zastosowanie pochodnych azirydyny w syntezie asymetrycznej. Ta część autoreferatu jest krytycznym przeglądem dotychczasowych osiągnięć zwłaszcza w syntezie enancjomerycznych pochodnych

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 33
e-mail: dorota.piotrowska@umed.lodz.pl
www.umed.pl



azirydyn oraz ich dalszych zastosowań w syntezie asymetrycznej, a w połączeniu z pracą przeglądową współautorstwa Doktoranta [*Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2016**, 52(6), 353–355] stanowi doskonałe wprowadzenie w podjęty wątek badawczy. Całość uzupełnia życiorys Doktoranta i krótki opis przebiegu pracy naukowej.

Przedstawiony do oceny materiał został przygotowany w sposób przejrzysty. Podkreślono najważniejsze osiągnięcia, a załączone publikacje dokumentują uzyskane wyniki z uwzględnieniem zaproponowanych metod syntezy, dowodów strukturalnych zaprojektowanych i otrzymanych związków, a także zastosowanych metod oceny ich czystości enancjomerycznej. W załączonych oświadczeniach współautorzy jednoznacznie określili swój udział, niepozostawiający wątpliwości co do podstawowego wkładu Doktoranta w powstanie koncepcji przedstawionych badań oraz jego wiodącego udziału w ich realizacji.

Cel i zakres pracy zostały zdefiniowane w sposób przejrzysty, a poszczególne cele badawcze racjonalnie zaplanowane. Doktorant zaprojektował nowe, enancjomerycznie czyste azirydynyloalkohole i 2-(aminoalkilo)azirydyny, opracował ich metody syntezy, a następnie zbadał użyteczność otrzymanych związków jako efektywnych katalizatorów w wybranych reakcjach stereoróżnicujących. Wyniki przeprowadzonych prac eksperymentalnych Doktorant opisał w kolejnych podrozdziałach, a treści w nich zawarte korelują ściśle z wynikami opublikowanymi w kolejnych pracach jego współautorstwa (prace oznaczone w spisie jako D3 – D8). Takie ułożenie jest logiczne i świadczy o metodycznym podejściu do badanego zagadnienia.

Poszukiwanie efektywnych katalizatorów mgr Jarzyński rozpoczął od syntezy nowych benzylowych pochodnych azirydynyloalkoholi, które otrzymano z odpowiednich α -aminokwasów w sekwencji reakcji redukcji grupy karboksylowej i cyklizacji, a następnie poddano acylowaniu chlorkami 2-benzoiloksymetylobenzoilowym i *O*-acetylosalicyloilowym. W końcowym etapie przeprowadzono redukcję ugrupowania amidowego. Struktury i czystość nowo otrzymanych pochodnych potwierdzono metodami spektralnymi, a następnie zbadano ich użyteczność jako ligandów w modelowych reakcjach addycji dietylocynku i fenyloetynylocynku do aldehydu benzoesowego. Zgodnie z opisem przedstawionym na stronie 33, najefektywniejszym katalizatorem w badanych reakcjach jest związek **77b** (2-izopropyloazirydyna), choć uważna lektura załączonej publikacji pozwala stwierdzić, że Doktorant z pewnością miał na myśli pochodną **79b** tj. (*S*)-{2-[(2-izopropyloazirydyn-1-yl)metylo]fenylo}metanol (odpowiedni ligand **8b** w publikacji *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, 24, 421–425). Pochodna ta została zastosowana z powodzeniem również w modelowych reakcjach z czterema innymi aldehydami,

w tym jednym alifatycznym, a odpowiednie produkty addycji otrzymano z bardzo dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi (e.e. 85–95%).

Ponieważ we wszystkich reakcjach addycji achiralnych substratów użyto katalizatory azirydyniowe zawierające jedno centrum chiralności, oczywisty jest wniosek, że decydujący wpływ na stereochemię addycji ma konfiguracja centrum stereogenicznego zlokalizowanego w pierścieniu azirydyniowym. Na szczególnie wysoką ocenę zasługuje natomiast pomysł syntezy kolejnej serii katalizatorów, w których oprócz centrum stereogenicznego w pierścieniu azirydyniowym wprowadzono dodatkowe centrum chiralności w sąsiedztwie grupy hydroksylowej (C^*-OH). Dowodzi to, że Doktorant rozumie zagadnienia związane z syntezą asymetryczną i potrafi racjonalnie modyfikować struktury potencjalnych katalizatorów z zamiarem poprawy ich właściwości stereokontrolujących. Serię czterech katalizatorów otrzymano z handlowo dostępnej L-seryny, którą przekształcono w odpowiedni *N*-trityloazirydynyloester, a następnie w amid Weinreba. Ten z kolei w reakcji z odpowiednimi odczynnikami Grignarda przekształcono w azirydynyloketony, które następnie poddano redukcji, przy czym proporcje utworzonych diastereoizomerów zależały od użytego odczynnika redukującego. Powyższe katalizatory Doktorant zastosował następnie w reakcjach addycji dietylocynku i fenyloetynylocynku do benzaldehydu, a powstałe odpowiednie alkohole drugorzędowe wyodrębnił z zadowalającymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznym (e.e. 81–94%). Autor zauważył, że proporcje diastereoizomerycznych azirydynyloalkoholi użytych jako katalizatory (59:41 vs. 87:13) nie wpływają na enancjoselektywność badanych reakcji addycji. Na tej podstawie Autor słusznie wnioskuje, że konfiguracja przy C^*-OH nie wpływa na stereochemiczny przebieg addycji. Zachęcony uzyskanymi wynikami mgr Jarzyński kontynuował prace nad modelową reakcją addycji dietylocynku i fenyloetynylocynku wykorzystując „szerszą gamę aldehydów”. Również i w tym przypadku odpowiednie addukty otrzymał z wysokimi nadmiarami enancjomerycznym (e.e. 86–94%). Szkoda, że na podstawie uzyskanych wyników Autor nie pokusił się o choćby krótki komentarz podsumowujący zakres i ewentualne ograniczenia opisanej reakcji lub ich brak. Nawet jeżeli wniosek jest oczywisty, to w pracy doktorskiej nie powinno go zabraknąć.

Ponieważ na efektywność chiralnych katalizatorów azirydynylowych, wpływ miała obecność jedynie centrum stereogenicznego w pierścieniu azirydyny, mgr Jarzyński zrezygnował z dalszych modyfikacji grupy hydroksyalkilowej w azirydynyloalkoholach, zaprojektował natomiast odpowiednie azirydynyloetery (związki oznaczone w pracy jako **96a–96f**). Doktorant poszerzył również zakres poszukiwań użyteczności otrzymanych przez siebie katalizatorów azirydynylowych. Zbadana została ich efektywność w enancjoselektywnej

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 33
e-mail: dorota.piotrowska@umed.lodz.pl
www.umed.pl



sprężonej addycji Michaela dietylocynku do α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Jako układ modelowy do badań wybrano chalkon i 2-cykloheksen-1-on. Mgr Jarzyński wykazał konieczność użycia oprócz ligandów azirydyniowych katalitycznych ilości katalizatora niklowego [acetyloacetonianu niklu – $\text{Ni}(\text{acac})_2$] i udowodnił jego przewagę w porównaniu z octanem miedzi(II), triflatami cynku(II) i cyny(II). Ponieważ w przypadku użycia w modelowych reakcjach Michaela niesfunkcjonalizowanych enancjomerycznych azirydyn **77** nie obserwowano indukcji asymetrycznej, Doktorant słusznie wnioskuje, że obecność atomu tlenu (w postaci funkcji hydroksylowej albo ugrupowania alkoksylowego) w strukturze liganda azirydynowego umożliwia efektywne kompleksowanie z katalizatorem metaloorganicznym. Odpowiednie addukty otrzymano o wysokiej czystości enancjomerycznej (e.e. 77–93%).

Kolejnym celem badawczym jaki postawił sobie mgr Jarzyński było zbadanie zdolności katalitycznych kompleksów azirydyniowych z cynkiem w stereoselektywnej reakcji addycji dietylocynku do aldehydów i enonów. Zbadane zostały właściwości enancjoróżnicujące odpowiednich azirydynioloalkoholi (**93a-93d**) i azirydynioloeterów (**96a-96c**) w modelowej reakcji acetonu i *p*-nitrobenzaldehydu prowadzonej w obecności triflatu cynku(II). Najefektywniejszym katalizatorem okazał się ligand **93d**.

Zainspirowany budową i opisanymi zastosowaniami w katalizie asymetrycznej ProFenolu, związku zawierającego w swojej strukturze dwa pierścienie proliny, mgr Jarzyński zaprojektował analogiczny ligand *bis*-azirydyniowy (odpowiedni AziFenol **108**) z zamiarem zbadania jego użyteczności w stereokontrolowanych transformacjach odbywających się w obecności jonów cynku. Opracowana została prosta metoda syntezy obejmująca reakcję hydroksylmetylowania *p*-krezolu, wymianę pierwszorzędowych grup hydroksylowych na atom bromu, a w końcowym etapie użycie dibromopochodnej **106** w reakcji *N*-alkilowania (*S*)-azirydynioloalkoholu **107**. Doktorant zbadał aktywność katalityczną AziFenolu **108** w reakcji asymetrycznego epoksydowania chalkonu w obecności wodorotlenku kumenu jako utleniacza i wykazał jego lepszą efektywność w porównaniu z użytymi katalizatorami monoazirydyniowymi, związków **109 – 112** (e.e. 97% vs. e.e. 80–91%). Zachęcony uzyskanymi wynikami mgr Jarzyński zastosował *bis*-azirydyniową pochodną **108** w wybranych reakcjach stereoróżnicujących tj. addycji fenyloetylocynku oraz addycji dietylocynku do aldehydów aromatycznych. Podsumowanie powyższej części badań pozwoliło mgr Jarzyńskiemu zauważyć, że konfiguracja nowogenerowanego centrum chiralności w produktach addycji jest zgodna z konfiguracją absolutną centrum stereogenicznego w pierścieniu azirydyniowym AziFenolu.

Bibliotekę zaprojektowanych katalizatorów azirydyniowych Doktorant uzupełnił o odpowiednie enancjomerycznie czyste pochodne 2-(aminometylo)azirydyny. Inspiracją do

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 33
e-mail: dorota.piotrowska@umed.lodz.pl
www.umed.pl



obranego kierunku modyfikacji stały się dla mgr Jarzyńskiego znane właściwości katalityczne wicynalnych diamin. Kierując się rozpoznaną już wcześniej decydującą rolą centrum stereogenicznego zlokalizowanego w pierścieniu azirydynowym na stereochemiczny przebieg badanych reakcji, mgr Jarzyński zaprojektował, a następnie zsyntetyzował serię katalizatorów bazujących na układzie wicynalnej diaminy, przy czym rolę jednej funkcji aminowej miała pełnić azirydyna, zaś drugą odpowiednia drugo- lub trzeciorzędowa amina. Otrzymane ligandy użyte zostały następnie w modelowych reakcjach: addycji fenyloetylocynku i addycji dietylocynku do aldehydów aromatycznych oraz asymetrycznego epoksydowania chalkonu. Wszystkie produkty reakcji otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, niejednokrotnie wyższymi od tych otrzymanych przy użyciu opisanych wcześniej katalizatorów azirydynowych.

Zwieńczenie prac eksperymentalnych Autora stanowi opracowana przez niego metoda syntezy (S)-lakoamidu, znanego leku przeciwpadaczkowego, w której jako dogodny substrat wykorzystany został amid **122e**, zawierający pierścień azirydyniowy. Zaproponowana została prosta ścieżka syntetyczna obejmująca detrytylowanie, regioselektywne otwarcie pierścienia azirydyniowego metanolem, a następnie ochronę funkcji aminowej chlorkiem acetylu.

Podsumowując część autoreferatów przygotowaną przez mgr Szymona Jarzyńskiego należy podkreślić, że została ona napisana starannie, poprawnym językiem, a na pochwałę zasługuje staranna korekta edytorska, choć Doktorantowi nie udało się uniknąć kilku pomyłek, nieprecyzyjnych sformułowań, o których wspominam jedynie z obowiązku recenzenta:

- str. 15 – „...mechanizm reakcji, który polegał na odszczepieniu atomu wodoru w pozycji d'”; lepiej *odszczepienie protonu*;
- str. 19 – „...atom azotu, który ze względu na swoją wolną parę elektronową jest wrażliwy na atak elektrofilowy”; atom azotu jest centrum nukleofilowym, zatem w opisie mechanizmu uwzględnia się przeniesienie pary elektronowej od nukleofila w kierunku centrum elektrofilowego;
- str. 20 – równanie a na schemacie 14 – błąd we wzorze produktu powstałego w wyniku ataku nukleofila na azirydynę (powinno być O⁹), ponadto w nawiasie kwadratowym powinny znajdować się tylko wzory dwóch struktur rezonansowych;
- str. 21 – „reakcja substytucji S_N2 na nasyconym atomie węgla” – to stwierdzenie jest dość oczywiste... w reakcji wg mechanizm S_N2 atak nukleofila odbywa się zawsze na atom węgla sp³;

- str. 26 – zamiast „(R)-metylobenzyloamina” lepiej (R)-1-fenyletyloamina
- str. 30 – Autor pisze o metodzie „...wbudowania azirydyny do chiralnych kwasów karboksylowych, które dodatkowo posiadały grupę hydroksylową”. Takie stwierdzenie sugeruje, że Autor ma na myśli odpowiednio modyfikowane kwasy hydroksykarboksylowe, podczas gdy w rzeczywistości chodzi o azirydynoalkohole otrzymywane z odpowiednich aminokwasów;
- str. 31 – „...prekursory w syntezie innych grup funkcyjnych” – to niezbyt zręczne sformułowanie. Nie syntetyzuje się grup funkcyjnych, a związki.

Powyższe uwagi dotyczą drobnych uchybień i w żadnym stopniu nie wpływają na wysoka ocenę merytoryczną rozprawy. Należy podkreślić, że mgr Szymon Jarzyński precyzyjnie i w sposób w pełni przemyślany zaplanował i zrealizował kolejne prace eksperymentalne, poddał analizie uzyskane wyniki, które wykorzystywał w projektowaniu struktur kolejnych serii katalizatorów. Potwierdza to nie tylko doskonałe przygotowanie warsztatowe, ale również dowodzi dojrzałości naukowej Doktoranta.

Mgr Szymon Jarzyński jest młodym naukowcem, o wyróżniającym dorobku naukowym, na który składa się 14 prac oryginalnych i przeglądowych opublikowanych w latach 2013–2017 o sumarycznym IF = 28,528. Jako kierownik i wykonawca brał udział w realizacji projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki. W swoim dorobku posiada również 30 komunikatów zaprezentowanych na zjazdach krajowych i międzynarodowych. Warto podkreślić, że działalność mgr Jarzyńskiego nie ogranicza się do aktywności stricte naukowej; brał również udział w komitetach organizacyjnych trzech konferencji naukowych.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Szymona Jarzyńskiego spełnia wymagania ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki; Dz.U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami Dz.U. z 2016. Poz. 882). Wnoszę zatem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

