



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

prof. dr hab. Jacek Młynarski

jacek.mlynarski@icho.edu.pl
jacekmlynarski.pl

Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa
tel. +48 22 343 2322
fax.: +48 22 632 6681

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Karoliny Kamińskiej

Synteza i zastosowanie chiralnych pochodnych amin zawierających szkielet 2-azabicykloalkanowy

Praca wykonana w Zakładzie Chemii Organicznej, Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej

Promotorka: dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska

Warszawa, 9 sierpnia 2018

Recenzowana rozprawa doktorska opisuje wykonane przez panią mgr inż. Karolinę Kamińską syntezy licznych nowych pochodnych 2-azabicyklo[2.2.1]heptanu i 2-azabicyklo[2.2.1]oktanu. Cel pracy trafnie i syntetycznie ujęła Doktorantka na wstępie pracy jako: *otrzymywanie, charakterystykę, zastosowania katalityczne oraz badanie aktywności biologicznej nowych chiralnych połączeń opartych na szkielecie 2-azabicykloalkanowym*. Tak ogólnie sformułowane zadanie stało się dla Doktorantki okazją do wszechstronnej eksploracji właściwości otrzymanych bicyklicznych pochodnych amin i poszukiwania zastosowań dla otrzymanych związków. Stosując opracowane w laboratorium Promotorki narzędzia syntezy pochodnych 2-azanorbonylowych, otrzymała Doktorantka liczne aminy, amidy, sulfonamidy, sulfinamidy oraz diselenidy, które następnie poddawane były ocenie jako potencjalne katalizatory (amidy, sulfinamidy) lub związki bioaktywne (sulfonamidy, trzeciorzędowe optycznie czyste aminy). Na wstępie niniejszej oceny przedstawiam opis tego (subiektywnie) nieklasycznego podejścia do problematyki badawczej, bowiem koncepcja i konstrukcja niniejszej rozprawy doktorskiej doskonale wpisuje się w oczekiwania obecnie stawiane doktorantom – uczestnikom studiów III stopnia. W miejsce klasycznie rozumianego doktoratu, jako rozwiązania postawionego ważkiego problemu naukowego, studenci zgłębiają obszar swojej specjalizacji, ucząc się warsztatu i sięgając po pomoc specjalistów z innych dyscyplin. Oczywiście i w tym przypadku możliwe jest zaprezentowanie wyników istotnie wpływających na rozwój dyscypliny, co przecież *ex definitione* jest istotą doktoratu.

Jak już zostało powiedziane, głównym celem prezentowanej dysertacji było otrzymanie nowych, chiralnych pochodnych amin, których cechą wspólną jest szkielet 2-azabicykloalkanowy. Stosowane metody syntez bazy związków opierały się na procedurach opisanych w literaturze. Zgodnie z planowanym wykorzystaniem amin w wybranych transformacjach asymetrycznych, Doktorantka dołożyła starań, aby stosowane metody gwarantowały wysoką czystość diastereo- i enancjomeryczną produktów. Równolegle wykonano wstępne testy aktywności antyproliferacyjnej wybranych związków we współpracy z zewnętrznymi ośrodkami naukowymi – Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN oraz Uniwersytetem Medycznym w Wiedniu.

Wybór tematu badań uważam za trafny – synteza nowych chiralnych katalizatorów jest prowadzona w laboratoriach na świecie, a uzasadnione oczekiwanie ich interesujących właściwości katalitycznych jest dobrym motywem do podjęcia systematycznych poszukiwań nowych struktur. Rozpoczynający dysertację przegląd literatury w skróty sposób (co uważam za zaletę) wprowadza w czytelnika w zagadnienia chemii chiralnych amin, amidów sulfonamidów, sulfinamidów i diselenidów. Przykłady związków wybrane zostały dobrze, co nie było proste z uwagi na ogrom informacji na temat chiralnych amin i ich pochodnych. Około trzydziestostronicowy opis zawiera odnośniki do interesujących badań w tym obszarze. Czyta się ten tekst z przyjemnością, głównie dzięki przystępnej, popularnonaukowej narracji Autorki. Kolejny rozdział wstępu teoretycznego dysertacji w sposób bardziej szczegółowy podaje informacje na temat syntezy i zastosowania w katalizie asymetrycznej pochodnych 2-azanorbonylowych. Ta, przygotowana bardziej systematycznie część jest opisem stosowanych w pracy metod syntezy szkieletu 2-azabicykloalkanów.

Na tym tle Doktorantka przedstawia własne badania, które rozpoczyna dyskusja syntezy alkoholu 2-azabicykloalkanowego (**4**, strona 67) na drodze reakcji cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera optycznie czystego dienofila **1** i cyklopentadienu. Kolejny etap badań zakładał przekształcenie alkoholu **4** w dimeryczne aminy zawierające 2-azabicyklo[2.2.1]heptan. W rozdziale 3.3 nie ma natomiast anonsowanej w tytule informacji o syntezie 2-azabicyklo[3.2.1]oktanu. Związek ten pojawia się w kolejnym rozdziale jako produkt wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej w aktywowanym alkoholu **4**. W następnych rozdziałach śledzimy syntezy sulfonamidów (rozdział 3.5, z amin **13** i **22**) i sulfinamidów (rozdział 3.6, z aminy **22**). O ile otrzymywanie tych pierwszych było prostym zadaniem, to synteza i analiza strukturalna nowych sulfinamidów wymagała modyfikacji opracowanych w literaturze warunków reakcji oraz określenia stereoselektywności reakcji. Doktorantka określiła konfigurację związków, w tym powstającego centrum stereogenicznego na atomie siarki, w oparciu o pomiary widm CD skorelowane z obliczeniami DFT. Wnioski uzyskane na tym etapie były potwierdzone później metodami rentgenografii strukturalnej, mimo to jednak

warto zastanowić się jaka jest wiarygodność zastosowanych metod CD oraz czy nie można podnieść wiarygodności takich eksperymentów stosując inne, komplementarne techniki dichroizmu kołowego.

Kolejnym przedmiotem zainteresowań Doktorantki stało się enancjoselektywne otwarcie pierścienia *mezo*-epoksydów za pomocą aniliny z utworzeniem *trans*-aminoalkoholi. Zastosowanie otrzymanych uprzednio chiralnych pochodnych amin wydawało się atrakcyjnym zadaniem, szczególnie w świetle praktycznego zastosowania optycznie czystych aminoalkoholi. Spośród testowanych katalizatorów najlepszą stereokontrolę reakcji otwarcia pierścienia epoksydowego wykazywała pochodna sulfonamidowa **55b** (70% *ee*). Jej epimer **55a** prowadził do aminoalkoholu z nieco niższym nadmiarem enancjomerycznym. Jak relacjonuje Doktorantka, w przypadku sulfonamidów **56** i **57** można było zauważyć, że reakcje z użyciem diastereoizomerów o konfiguracji *R* na atomie siarki (**56b** i **57b**) przebiegały z niższą enancjoselektywnością (produkt był praktycznie racemiczny). Ze względu jednak na niskie wydajności chemiczne otwarcia pierścienia epoksydowego (do 30%) i długi czas reakcji (3 dni) zaniechano badań nad indukcją chiralności przy użyciu pochodnych sulfonamidowych. W tym miejscu pozwolę sobie na właściwie jedyną krytyczną uwagę nasuwającą się w trakcie śledzenia poczynąń Doktorantki – poszukiwanie katalizatorów dla wybranej reakcji oraz ocena i poprawa obserwowanej stereoselektywności wymaga więcej cierpliwości oraz niejednokrotnie pogłębionej analizy wpływu struktury katalizatorów na przebieg i selektywność reakcji.

W kolejnej części tej eklektycznej rozprawy przedstawia Doktorantka syntezy enancjomerycznie czystych diselenidów na drodze reakcji halogenków oraz mesylianów z wygenerowanym *in situ* jonem selenkowym. Otrzymane produkty posłużyły jako chiralne odczynniki elektrofilowe w asymetrycznej reakcji metoksyselenylowania styrenu, która przebiegała z umiarkowaną stereoselektywnością.

Opis badań własnych wieńczy rozdział 3.10 zawierający informacje o badaniu aktywności antyproliferacyjnej wcześniej otrzymanych amidów oraz sulfonamidów. Prowadzone testy wskazały, że sulfonamid **38** charakteryzuje korzystna kombinacja cytotoksyczności i niskiej toksyczności wobec zdrowych komórek. Interesujące są zebrane wnioski, które pokazują, że obecność grupy sulfonamidowej obok szkieletu 2-azanorbornylowego jest preferowana w strukturze potencjalnego chemoterapeutyka. Wprowadzenie w strukturę sulfonamidów układu bifenylowego pozwoliło uzyskać wyższą aktywność przeciwproliferacyjną. Ponadto podstawienie fragmentu aromatycznego atomem fluoru zdecydowanie wpłynęło na wzrost cytotoksyczności wobec komórek nowotworowych w porównaniu ze związkami zawierającymi inne testowane podstawniki (metyl, metoksyl, chlor).

Mam nadzieję, że przedstawiony powyżej skrótowy opis dokonań Doktorantki jednoznacznie dowodzi eksperymentalnej biegłości i interesującego wyboru tematu badań. Przedstawiona praca doktorska została napisana ładnym i naukowo poprawnym językiem. Oczywiście, jak w każdym tego

typu opracowaniu znaleźć można nieistotne błędy literowe, czy nieścisłości, których przytaczam tylko przykłady:

- na stronie 37 konsekwentnie pojawia się nazwa „cetryzyna” zamiast cetyryzyna;
 - na schematach zamiennie umieszczone są deskryptory stereochemiczne w nawiasach lub bez nawiasów;
 - umieszczanie gwiazdki przy centrum stereogenicznym na schematach nie jest potrzebne, gdy rysunek jednoznacznie wskazuje na obecność takiego centrum; dwie różne gwiazdki na schemacie 36 (strona 57) skłaniają czytelnika do rozważań dlaczego zostały użyte i co oznaczają;
 - nie ma potrzeby określania konfiguracji pochodnych proliny na schemacie 67 (strona 99), bowiem konfiguracja ta jednoznacznie określona jest właściwym rysunkiem;
 - konfiguracja podstawników R w związkach bicyklicznych jest właściwie zaznaczona na rysunku 14 (strona 41) podczas gdy grupa hydroksylowa w katalizatorze na schemacie 6 (strona 31) ma niepotrzebny klin.
- Wymienianie wszystkich nieistotnych błędów jest niecelowe przy ocenie bardzo dobrze zredagowanej pracy.

Konkludując, zaprezentowany materiał badawczy jest obszerny i w zupełności spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim. Chociaż daleki jestem od oceny poziomu pracy doktorskiej przez liczbę otrzymanych połączeń, to w tym przypadku należy zauważyć preparację i opis pięćdziesięciu trzech nowych związków, które nie były dotąd znane w literaturze. Wszystkie pochodne są chiralne, ich struktura została potwierdzona metodami spektroskopowymi (NMR, MS i IR, skręcalność właściwa). Zaprezentowane syntezy pochodnych selenowych są interesującym rozwinięciem literaturowych metod. Zebrane w pracy oraz w artykule (*TA 2017*, 28, 1367) informacje na temat syntezy i stereochemii enancjomerycznie czystych diselenidów mogą być interesujące dla chemików pracujących w tym obszarze. W opisie struktury związków widać doświadczenie Doktorantki w posługiwaniu się nowoczesnymi metodami spektroskopowymi oraz chiralnoptycznymi.

Zarówno zdolności eksperymentatorskie Doktorantki, jak i umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych nie budzą moich wątpliwości. Badania opisane w rozprawie ogłoszone zostały w sześciu publikacjach wydrukowanych w dobrych czasopismach naukowych o obiegu międzynarodowym. Dwie z prac ukazały się w historycznym, ostatnim roczniku *Tetrahedron: Asymmetry*. Wyniki badań były też ogłoszone na kilku konferencjach.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymogi obowiązującej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym.¹ Tym samym wnoszę o dopuszczenie magister inż. Karoliny Kamińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



¹ Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zm. Dz. U. z 2005 r. nr 164, poz. 1365).