

Prof. dr hab. Inż. Jacek Skarżewski
Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny
Politechnika Wroclawska, Wyb. Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
Tel.: (071) 320 2464
E-mail: jacek.skarzewski@pwr.edu.pl

Wrocław, 28 sierpnia 2017

Opinia

o pracy doktorskiej pani mgr Agaty Dudek pt. "Enancjoselektywne reakcje addycji do imin katalizowane kompleksami cynku"

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opisuje badania przeprowadzone przez Autorkę pod kierunkiem pana prof. dr hab. Jacka Młynarskiego w Zakładzie Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Praca ta stanowi kontynuację studiów wcześniejszych i związana jest z tematyką badawczą uprawianą ze znakomitymi rezultatami w Laboratorium Promotora. Tu badania dotyczą katalizowanych stereoselektywnych reakcji imin, a także w wykorzystania otrzymanych związków do syntezy ważnych produktów.

Zamiarem Autorki było zbadanie możliwości zastosowania chiralnych kompleksów cynku i opracowanie efektywnych metod pozwalających na enancjoselektywną redukcję pochodnych imin, a także na addycję do nich nitrometanu. Kolejnymi celami było zdefiniowanie optymalnych warunków dla wspomnianych reakcji, a także określenie zakresu stosowalności i ograniczeń. Końcu, Doktorantka zamierzała też wykorzystać opracowane transformacje do syntezy docelowej wybranych leków.

Tak postawione zadanie stanowiło moim zdaniem poważne wyzwanie. Pewną miarą trudności może być liczba opublikowanych już prac innych badaczy, atakujących te problemy. Wg. WoS tylko w latach 2001-2017 dla hasła <imine AND enantioselective reduction> ukazały się 524 prace, w tym 54 przeglądy, a dla <nitro-Mannich OR aza-Henry> AND <enantioselective> 335, w tym 57 przeglądów. Jak widać, zainteresowanie tematyką jest bardzo duże, a zatem znalezienie nowego, oryginalnego układu katalitycznego nie było łatwe. Doktorantka musiała zmierzyć się

z przypadkami, dla których przeprowadzono już wiele prób katalitycznych, a tylko bardzo nieliczne wyniki można uznać za co najwyżej obiecujące. Dodatkowym założeniem, ograniczającym pole badań było poszukiwanie katalizatorów wśród związków cynku. Tu trzeba zaznaczyć, że sole cynku są generalnie niedrogie i znacznie mniej toksyczne niż związki innych, katalitycznie aktywnych metali. Użycie soli cynku, zwłaszcza w reakcjach katalitycznych z chiralnymi ligandami powoduje, że otrzymywane produkty łatwo spełniają właściwe normy dopuszczalnej zawartości resztek katalizującego metalu. (*Zinc Catalysis: Applications in Organic Synthesis*, S. Enthaler and X.-F. Wu Eds, 2015 Wiley-VCH.).

Reasumując, tak przedstawione i zrealizowane zadania badawcze oceniam bardzo wysoko.

Dysertacja napisana jest w sposób klasyczny. Rozpoczyna ją wstęp (Cel pracy, str. 17), w którym sprecyzowane zostały ogólne zamierzenia, stanowiące zarazem tezę rozprawy doktorskiej. Zamierzenia te, a także inspiracje wynikające z doświadczeń poprzedników, zostały sprecyzowane bardziej szczegółowo na wstępie do rozdziału pt. „Badania własne-Cel badań” (str. 71).

W rozdziale zatytułowanym „Część pierwsza – wstęp literaturowy” na ok. 50 stronach omówiono wybrane, ważne aspekty stereoselektywnych reakcji imin. Zreferowano zarówno reakcje katalizowane kompleksami metali, jak i organokatalizatorami. Autorka omówiła hydrosililowanie, jak i reakcje uwodornienia oraz katalitycznego przeniesienia wodoru. Dalej przedstawione zostały katalizowane enancjoselektywne reakcje aza-Henry’ego. W tej części zacytowanych zostało ok. 260 prac oryginalnych, w ogromnej większości pochodzących z ostatnich 10 lat. Sam tekst rozdziału przedstawiającego stan wiedzy jest napisany zrozumiale i świadczy o dobrej znajomości głównych prac poprzedników.

Przystępując do realizacji opisanych zamierzeń Doktorantka poszukiwała pochodnych imin, pozwalających na przeprowadzenie reakcji modelowej. Otrzymała cztery N-podstawione iminy aldehydu benzoowego i poddała je reakcji hydrosililowania w obecności $ZnEt_2$ i $Zn(OAc)_2$ z wieloma ligandami. Okazało się, że najlepsze wyniki (wydajność / ee) uzyskała z octanem cynku i *N,N*-dibenzylo-1,2-difenyloetylenodiaminą (34), ligandem stosowanym wcześniej przez Yuna. Zastąpienie dietylocynku octanem i optymalizacja warunków hydrosililowania pozwoliło na otrzymanie 15 różnych enancjomerycznych amin alkilowo-arylowych, diarylowych, heterocyklicznych oraz α,β -nienasyconych z bardzo wysoką wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym. Okazało się, że zastosowanie

trietoksylosilanu w miejsce polimerycznego silanu prowadziło do uzyskania wyższej konwersji substratów, przy nieznacznym tylko spadku enancjoselektywności. Stosowany w mniejszej ilości $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ nie wymagał obecności rozpuszczalnika protycznego (tu metanolu), co jest zgodne z postulowanym mechanizmem cyklu katalitycznego.

Zwieńczeniem tej części badań była synteza chiralnych *N*-fosfinyloamin, jako bloków budulcowych dla wybranych leków neurologicznych, zawierających chiralne ugrupowanie aminowe, tj. Rywastygminy oraz Rasagiliny. Te produkty docelowe zostały otrzymane odpowiednio z 98 oraz 82% *ee*. Rezultaty zostały już w pełni opublikowane: *Enantioselective Hydrosilylation of Imines Catalyzed by Chiral Zinc Acetate Complexes* Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Młynarski, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 336, 6 cyt., *Synfacts*, **2016**, *12*, 278. oraz *Zinc-Catalyzed Enantioselective Hydrosilylation of Ketones and Imines Under Solvent-Free Conditions* Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Młynarski, J. *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 3757, 2 cyt.

Następnym etapem własnych doświadczeń były poszukiwania efektywnego kompleksu cynku dla enancjoselektywnej reakcji addycji nitrometanu do imin (reakcja aza-Henry'ego). Samą reakcją ma bardzo istotne znaczenie dla syntezy różnych pochodnych dwufunkcyjnych z jednoczesnym, stereoselektywnym utworzeniem nowego wiązania C-C. Tu kluczowym precedensem była praca Palomo *et al.* z 2006 roku. Wskazano tam, że triflat cynku z *N*-metyloefedryną w obecności zasady Hünig'a efektywnie katalizował addycję nitrometanu do *N*-Boc-imin. Dobre rezultaty wymagały jednak zastosowania dużej ilości chiralnego kwasu Lewisa (30 %mol). Jednak, podobnie jak poprzednio, okazało się, że najlepsze wyniki Doktorantka uzyskuje w reakcji addycji nitrometanu do *N*-fosfinyloimin. Optymalizacja struktury katalizatora ze względu na wydajność oraz enancjoselektywność reakcji wskazała na przewagę triflatu cynku nad octanem ($\text{Zn}(\text{OAc})_2$). Z kolei skryning ligandów wyłonił trójkleszczowe pybox-y które, jak się okazało, lepiej odpowiadają wymogom reakcji aza-Henry'ego niż dwukleszczowe ligandy diaminowe. Dalsze próby wykazały, że obecność silnie sterycznie załoczonych eterów silylowych w strukturze pybox-ów stanowi o wysokiej aktywności i enancjoselektywności układu katalitycznego. Rozszerzenie reakcji katalizowanej kompleksem $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -TPS-he-pybox (10 %mol) na inne substraty *N*-fosfinyloaldiminowe pozwoliło na otrzymanie 14 produktów addycji z dobrą wydajnością oraz enancjoselektywnością. Bardzo interesujący rezultat uzyskała Doktorantka stosując w miejsce triflatu cynku triflat żelaza(II). Katalizator

$\text{Fe}(\text{OTf})_2\text{-TPS-he-pybox}$ stosowany w ilości tylko 5 %mol z jeszcze wyższą stereoselektywnością niż katalizator cynkowy prowadził do utworzenia oczekiwanych produktów.

Ogólnie, chemiczna część zadania została wykonana z powodzeniem, a otrzymane pośrednie i końcowe produkty zostały poprawnie scharakteryzowane i opisane. Budowę produktów końcowych przekonująco potwierdziły przeprowadzone badania spektroskopowe. Warta jest podkreślenia zademonstrowana biegłość w wydzielaniu produktów oraz sprawna interpretacja widm i właściwe wnioski dotyczące struktury wyciągnięte na podstawie widm ^{13}C i ^1H NMR.

W szczególności doceniam wielkie zaangażowanie w dążeniu do celu. Końcowe sukcesy były poprzedzone bardzo licznymi początkowymi próbami poszukiwania skutecznego katalizatora, a potem wieloma doświadczeniami w celu optymalizacji warunków procesów. Te fragmenty pracy Doktorantki zasługują w mej opinii na szczególne uznanie.


Rozprawa jest napisana poprawnym językiem, a stosowana nomenklatura chemiczna jest prawidłowa. Podkreślam także starannie opracowaną, przejrzystą szatę graficzną dysertacji. Sama praca nie jest jednak wolna od pomyłek i błędów redakcyjnych. Nie ma ich zbyt wiele, czasem są to pomyłki typograficzne, a czasem niezbyt szczęśliwe sformułowania.

Dla recenzenta niejasne jest zdanie: „Iminy pod wpływem silnych zasad reagują z halogenkami aryłowymi ...” (str. 24). Czy aby na pewno pojawia się alken, jako produkt reakcji (str. 28)? Na Rys. 36 (str.47) jest niepoprawna struktura końcowego herbicydu. Co to jest „4-nitrobutylan metylu” (str. 55)? Wzór katalizatora Takemoto 184 (str. 61) jest niepoprawny. Autorka często posługuje się terminem „wysoka czystość optyczna”. Czy nie lepiej jest mówić o znacznym (wysokim) nadmiarze enancjomerycznym? Kompleks II (Rys. 84, str. 85) nie powinien być nazywany stanem przejściowym. Podobnie, nie jest stanem przejściowym reakcji jon iminiowy (str. 91).

Dostrzeżone usterki redakcyjne absolutnie nie deprecjonują wartości naukowej przeprowadzonych badań, które oceniam bardzo pozytywnie. Podkreślam tu zwłaszcza znaczenie naukowe odkrytych skutecznych metod katalitycznych, pozwalających na efektywne syntezy amin o kontrolowanej stereochemii. Moje uznanie budzi zakres wykonanych prac oraz dobre opanowanie przez Autorkę warsztatu chemika-syntetyka i sprawne posługiwanie się metodami analizy.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia z naddatkiem wymogi stawiane takim pracom przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. z 2003, Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie pani mgr Agaty Dudek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jeśli przed obroną dysertacji przyjęta zostanie kolejna, wysłana praca z zakresu doktoratu (dotąd Σ IF 9,652, 8 cyt.) to dotychczasowy dorobek Doktorantki i wyniki opisane w dysertacji będą w mej opinii zasługiwały na wyróżnienie.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Dudek', written in a cursive style.