



Uniwersytet  
ŁÓDZKI

Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii  
Katedra Chemii Organicznej & Stosowanej  
Tamka 12, PL-91-403 Łódź  
Tel. (48)(42) 635-57-61; Fax: (48) (42) 665-51-62  
e-mail: grzegorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl

prof. dr hab. Grzegorz Mloston

Łódź, 21 sierpnia 2018 r.

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ, ZATYTUŁOWANEJ

### **‘Asymetryczne hydrosililowanie ketonów z zastosowaniem kompleksów octanu cynku’**

*złożonej przez mgr Marcina SZEWCZYKA Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych*

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana w latach 2014-2018 w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej pod opieką naukową Pana prof. dr hab. Jacka Młynarskiego, znanego w polskim i międzynarodowym środowisku chemicznym specjalisty w zakresie chemii związków nieracemicznych, a w szczególności w zakresie szeroko rozumianej syntezy asymetrycznej. W minionych latach, w tym Zespole powstało wiele prac, w których podejmowano zarówno udane próby ‘naśladowania Natury’, jak również opracowywano wiele nowych procedur pozwalających na otrzymywanie ważnych dla syntezy organicznej, związków chiralnych, enancjomerycznie czystych lub znacznie wzbogaconych w jeden z enancjomerów.

Tematyka badań opisywanych w recenzowanej rozprawie dotyczy tego drugiego, wspomnianego przez mnie nurtu i ich głównym celem było opracowanie wydajnej metody asymetrycznej redukcji prochiralnych ketonów w oparciu o reakcje hydrosililowania prowadzone w obecności utworzonych *in situ* katalizatorów, takich jak kompleksy chiralnych diaminy z nietoksycznymi, tanimi i łatwo dostępnymi solami metali. Chodziło więc o znalezienie alternatywnych warunków do znanych procedur asymetrycznej redukcji ketonów z wykorzystaniem drogich i toksycznych katalizatorów metalicznych, np. soli rutenu, irydu oraz innych związków tego typu. Wybór tematu był trafny i dawał okazję do zaproponowania nowego sposobu przeprowadzania ketonów w chiralne, drugorzędowe alkohole w dwuetapowej procedurze addycji silanu i następującym po niej etapie rozszczepienia utworzonego sililowanego eteru. Reakcje hydrosililowania są intensywnie badane w ostatnich trzech dekadach i wiele zespołów osiągnęło znaczące sukcesy oferując proste procedury odpowiadające zasadom reakcji asymetrycznych. Ważne jest przy tym, że pojawiają się coraz to nowe oferty komercyjnie dostępnych tri- oraz

dipodstawionych silanów, które mogą być użyte w takich reakcjach. Warto przy okazji nadmienić, że do tej samej grupy transformacji ketonów należą bardzo ważne reakcje nukleofilowego trifluorometylowania, znane także w wersji asymetrycznej, które otwierają dostęp do optycznie czynnych, trifluorometylowanych alkoholi III-rzędowych z olbrzymim spektrum zastosowania do syntez związków biologicznie czynnych. W tym przypadku jako odczynnik silylujący stosowany jest (trifluorometylo)trimetylosilan  $\text{CF}_3\text{TMS}$  znany powszechnie jako odczynnik Rupperta-Prakasha.

Rozprawa została przygotowana w klasycznej formie składa się na nią 5, zróżnicowanych pod względem objętości rozdziałów. Najobszerniejszy, liczący 86 stron wydruku komputerowego jest *'Wstęp literaturowy'*, za którym następują w tradycyjnym układzie *'Badania własne'* (34 strony) oraz *'Dane eksperymentalne'* z krótkim opisem procedury hydrosilylowania oraz charakterystyką spektralną wykorzystywanych substratów oraz uzyskanych w wyniku asymetrycznej redukcji alkoholi II-rzędowych. Obszerna lista literatury cytowanej obejmuje 211 pozycji, wśród których większość stanowią nowe publikacje, które ukazały się po roku 2000. Lista została przygotowana starannie i zgodnie z przyjętymi i powszechnie stosowanymi w chemii organicznej standardami międzynarodowymi.

Obszerny *'Wstęp literaturowy'* daje dobry i niezwykle pożyteczny dla oceny osiągnięć Doktoranta, przegląd najważniejszych metod wykorzystywanych do enancjoselektywnych syntez alkoholi II-rzędowych. Jest to tematyka niezwykle obszerna i wybór tylko niektórych, najważniejszych metod uważam za całkowicie uzasadniony. Z oczywistych względów, najwięcej uwagi poświęcono wykorzystaniu reakcji hydrosilylowania.

Badania własne przedstawione w Rozdziale II stanowią obszerny opis prac eksperymentalnych wykonanych z różnorodnymi, prochiralnymi ketonami przy użyciu trietoksylanu  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$  jako odczynnika hydrosilylującego. W oparciu o wcześniejsze doświadczenia zgromadzone w Zespole, jako katalizujący kwas Lewisa, kompleksowany przez enancjomerycznie czyste diaminy wybrano tani, nietoksyczny i łatwo dostępny octan cynku  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ . Systematycznie przeprowadzone i dobrze zorganizowane badania optymalizujące pozwoliły na wybór najskuteczniejszego liganda diaminowego, którym okazała się benzylova pochodna (1*R*,2*R*)-1,2-difenylo-1,2-diaminoetanu 'udekorowana' w obydwu pierścieniach fenyłowych objętościowymi grupami *tert*-butylowymi. W testujących reakcjach z acetofenonem (**141a**) stwierdzono, że najlepsze wyniki zarówno pod względem wydajności chemicznej jak i enancjoselektywności dają zarówno trietoksylan jak i (detoksy)metylosilan. W kolejnych etapach Doktorant zoptymalizował warunki reakcji zarówno odnośnie rozpuszczalnika (najlepszy wybór dla THF), stężenia katalizatora oraz temperatury prowadzenia reakcji (wybór dla temp. pokojowej). Mając ustalone wszystkie parametry zbadał następnie zakres stosowalności metody, przy czym

nieoczekiwanie okazało się, że pierścienie hetarylowe (furan-2-yl oraz pirydyn-2-yl), obecne w prochiralnych hetarylo/metylo ketonach wywołują ich całkowitą niereaktywność. Inna ciekawa obserwacja dotyczyła stwierdzenia, że (p-metoksy)acetofenon w warunkach prowadzenia reakcji dawał alkohol II-rzędowy w postaci racematu. Interpretacja mechanizmu racemizacji, polegająca na eliminacji/addycji wody, przedstawiona na Rys. 4.2. jest przekonywująca i opiera się o założenie wpływu grupy p-metoksylowej na mezomeryczną stabilizację kationu typu benzyłowego.

W końcowej części rozprawy Doktorant zbadał możliwość przeprowadzenia hydrosililowania ketonów w warunkach '*solvent-free*'. Także i w tych warunkach otrzymał szereg chiralnych alkoholi II-rzędowych z wydajnościami ponad 80% i enancjoselektywnością powyżej 90% *ee*. W tych warunkach udało się także przeprowadzić szereg prochiralnych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów w optycznie czynne alkohole allilowe oraz ich analogi z dobrymi wydajnościami chemicznymi oraz przyzwoitymi nadmiarami enancjomerycznymi. Tylko prochiralne pochodne benzofenonu z prostymi podstawnikami, takimi jak grupa Me lub atom Cl dawały zdecydowanie niższe, a właściwie dyskwalifikujące wartości *ee* odpowiednio na poziomie 6% *ee* i 20% *ee*.

Dyskusję uzyskanych wyników zamyka krótki rozdział poświęcony analizie mechanizmów reakcji desililowania, w której wyeksponowana jest rola kompleksu 1:1 octanu cynku z enancjomerycznie czystą diaminą i jego oddziaływanie z prochiralnym ketonem. Szkoda, że nie udało się wyizolować i poddać badaniom strukturalnym monokrystalicznego kompleksu, odgrywającego kluczową rolę w postulowanym mechanizmie asymetrycznego hydrosililowania.

Tekst rozprawy został przygotowany w przejrzysty, dobrze zrozumiały sposób i prawidłowo wzbogacony przez liczne schematy reakcji oraz tabele, które są szczególnie pożyteczne dla oceny eksperymentów optymalizujących. Czytając rozprawę stwierdziłem jednak, że sporo błędów umknęło uwadze Doktoranta w trakcie końcowej korekty. Przy tej okazji chciałbym zwrócić uwagę na takie uchybienia, jak:

- 1) Str. 15: użyty termin 'Stereospecyficzność każdego z etapów:...' nie jest zgodny z ogólnie przyjętą definicją 'reakcji stereospecyficznej'.
- 2) Str. 18: określenie '.... hydroborowanie i hydrosililowanie będące *de facto* ich pośrednim uwodnieniem ...' nie jest ściśle i powinno być sformułowane w inny sposób.
- 3) Str. 64: '.. ligand NHC 71 ...' nie jest prawidłowym określeniem, gdyż wzór 71 przedstawia tylko sól imidazoliową, stanowiącą prekursor właściwego karbenu imidazolilowego, a nie sam karben NHC.
- 4) Str. 64: powinno być: '.. ketonów aromatyczno-alifatycznych ....'

- 5) Str. 108: zamiast: '... ketonów – ketenów heteroaromatycznych ....; powinno być: '... ketonów, mianowicie, ketonów hetero aromatycznych ...'
- 6) Str. 110: zamiast: '.... podstawniki silnie donujące elektrony ..'; powinno być: '... podstawniki silnie elektrono-donorowe ....'
- 7) Str. 124: zamiast: 'Jon octanowy pełni w tym etapie akceptora jonu (EtO)<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>'; powinno być 'Anion octanowy pełni w tej reakcji rolę przeciwjonu (akceptora) dla kationu (EtO)<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>'.
- 8) Str. 124: powinno być: 'Następnie alkoksylan cynku ...'
- 9) Str. 125: powinno być: a) '... chiralne alkohole drugorzędowe ...'; b) '... wymagała zastosowania ....', c) '.... przewyższając ...'
- 10) Str. 125: określenie: '.... poprzez przeprowadzenie udziału z bardziej reaktywnym trietoksysilanem.' Jest całkowicie niejasne i wymaga odpowiedniego przeredagowania.

Opisy otrzymanych w laboratorium nowych ligandów, niektórych prochiralnych ketonów oraz uzyskanych produktów, które nie były dotychczas opisane w literaturze są na ogół wystarczające dla wiarygodnego potwierdzenia ich struktury. Byłoby jednak lepiej, gdyby czystość nowych, nieznanych dotychczas związków została potwierdzona wynikami analizy elementarnej. Co więcej, w odniesieniu do produktów wydzielonych jako ciała stałe (np. związki **135**, **136**, **137** i **140**) nie pojęto wcale prób krystalizacji i co więcej, nie oznaczono temperatur topnienia co ma zawsze podstawowe znaczenie dla fizyko-chemicznej charakterystyki związków organicznych występujących w takiej postaci.

Zmierzając do podsumowania mojej recenzji, pragnę zauważyć, że wymienione uwagi krytyczne nie umniejszają końcowej, wysokiej merytorycznej oceny rozprawy złożonej przez Pana mgr Marcina Szewczyka. Najważniejsze fragmenty uzyskanych wyników zostały opublikowane w postaci dwóch prac oryginalnych (*Advances in Synthesis and Catalysis* (2015) oraz *ChemCatChem/Catalysis* (2016)), a także Zgłoszeniu Patentowym P. 417890. Ponadto, Doktorant jest współautorem innej publikacji zamieszczonej w *J. Org. Chem.* (2016). Warto dodać, że w latach 2015-2017 aktywnie prezentował swoje osiągnięcia na konferencjach krajowych (1 komunikat ustny) oraz międzynarodowych (4 komunikaty posterowe i 2 komunikaty ustne, w tym jeden został wyróżniony podwójnie (YoungChem 2017, Lublin)).

W podsumowaniu stwierdzam, że uzyskane przez Doktoranta wyniki posiadają znaczną wartość naukową i wnoszą nowe ustalenia do wiedzy na temat syntezy asymetrycznej w zastosowaniu do reakcji hydrosililowania prochiralnych ketonów.

Po zapoznaniu się z rozprawą złożoną przez Pana mgr Marcina Szewczyka oraz z jego osiągnięciami publikacyjnymi, uważam, że zostały

spełnione wszystkie wymagania formalne oraz obyczajowe stawiane rozprawom doktorskim w zakresie nauk chemicznych, w dyscyplinie chemia organiczna. W oparciu o takie stwierdzenie, zwracam się do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego z wnioskiem o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania w jej przewodzie doktorskim.

Mając na uwadze dużą wartość poznawczą oraz praktyczne znaczenie uzyskanych wyników, a także wysoką wartość bibliometryczną publikacji przygotowanych w oparciu o materiał zebrany w trakcie przygotowania rozprawy, wnioskuję o jej wyróżnienie na zasadach przyjętych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

KIEROWNIK  
KATEDRY CHEMII ORGANICZNEJ  
I STOSOWANEJ  
prof. zw. dr hab. Grzegorz Młostof