



Poznań, dnia 5 września 2021 roku

Recenzja pracy doktorskiej mgr Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk
„Synteza i transformacje chiralnych β -aminoalkoholi zawierających fragmenty pirydyny
oraz 1-fenylloetyloaminy”

Synteza stereoselektywna, zwłaszcza w wersji asymetrycznej i katalitycznej stanowi jeden z bardziej wymagających a przy tym intensywnie eksploatowanych działów chemii organicznej. Efektem obserwowanego w ostatnich latach dynamicznego rozwoju katalitycznej syntezy asymetrycznej, zapoczątkowanego procesem asymetrycznego uwodornienia enamidów, jest możliwość otrzymywania, w sposób kontrolowany i wysokowydajny, związków praktycznie enancjomerycznie czystych. Czystość enancjomeryczna ma szczególne znaczenie w przypadku badań aktywności biologicznej związków, gdzie często tylko jeden z enancjomerów jest eutomere. Co jakiś czas pojawiają się nowe obiecujące koncepcje i rozwiązania problemów syntetycznych jeszcze niedawno uważanych za niemożliwe do rozwiązania na polu katalizy, a w szczególności katalizy asymetrycznej. Należy jednakże mieć na uwadze dwa fakty. Po pierwsze, pula tzw. "problemów trudnych" kurczy się dosyć szybko. Po drugie, w przemyśle farmaceutycznym, przynajmniej w teorii najbardziej zainteresowanym pozyskiwaniem związków optycznie czystych, tylko niektóre z nowych efektywnych metod katalitycznych zostały zaimplementowane do syntezy leków. Istnieje pewien rozdźwięk pomiędzy tym co oferuje akademia a tym czego potrzebuje przemysł, o czym można się przekonać chociażby z doskonałych artykułów przeglądowych zamieszczanych regularnie na łamach *Journal of Medicinal Chemistry* i *ACS Medicinal Chemistry Letters*. Stąd obecne wysiłki grup działających na polu ogólnie katalizy, a asymetrycznej w szczególności nakierowane są, oprócz rozwiązywania nierozwiązanych do tej pory "trudnych problemów", w stronę optymalizacji (modyfikacji) znanych procesów i zastępowania drogich i wrażliwych katalizatorów związkami bardziej "przyjaznymi użytkownikowi" (i budżetowi).

Praca doktorska mgr Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk poświęcona jest poszukiwaniu nowych

Prof. dr hab. Marcin Kwit
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
tel. +48 61 829 16-89
Marcin.Kwit@amu.edu.pl

www.stereochemia.amu.edu.pl

katalizatorów o specyficznej, modularnej strukturze, gdzie jeden z fragmentów, wprowadzający chiralność do układu, stanowi optycznie czynna 1-fenyletyloamina (PEA) – jedna z bardziej dostępnych (w obu formach enancjomerycznych) amin pierwszorzędowych. Drugi z istotnych modułów katalizatora to aromatyczny fragment heterocykliczny – pirydyny bądź bipyridyny. Otrzymane ligandy/katalizatory miały następnie zostać wykorzystane w kilku fundamentalnych dla chemii organicznej reakcjach, takich jak reakcja aldolowa, Michaela, substytucja nukleofilowa w położeniu allilowym (reakcja Tsuji-Trosta) czy też reakcja utleniania kompleksami wanadu(V) lub żelaza(III).

Recenzowana praca została wykonana pod kierunkiem prof. dr. hab. Jacka Skarżewskiego w Katedrze Chemii Organicznej i Medycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej, czyli w grupie kierowanej przez osobę, będącą uznanym autorytetem w dziedzinie katalizacyjnej syntezy asymetrycznej. Do tej pory mgr Marzena Wosińska-Hrydczuk jest współautorką czterech publikacji związanych z tematyką pracy. Jednakże, nie ulegając obecnej modzie Doktorantka zdecydowała się przedstawić dysertację w formie klasycznej, co pozwala łatwiej ocenić dokonania Autorki. Cała dysertacja liczy niecałe 170 stron i ma typowy podział na wstęp literaturowy, poprzedzony krótkim przedstawieniem celu pracy, omówienie badań własnych i część eksperymentalną. Pewnym odejściem od układu klasycznego jest zamieszczenie trzech odrębnych bibliografii - po każdej z głównych części.

Jak to już zostało wspomniane wcześniej, cel pracy został zdefiniowany przez Autorkę jako otrzymywanie chiralnych modularnych katalizatorów, zawierających w strukturze fragmenty pirydyny oraz 2,2'-bipyridyny. Wprowadzenie pirydyny podyktowane było chęcią umieszczenia azotowych centrów koordynacyjnych zdolnych do kompleksowania jonów metali aktywnych w wybranych procesach katalizacyjnych. Aktywność optyczną całego układu zapewnia obecność fragmentu PEA, zaś modularna struktura w zamyśle ma pozwolić na modne „dostrajanie” katalizatora/liganda do specyficznych wymogów danej reakcji. Jako że otrzymywane związki mają być katalizatorami/ligandami konieczne jest wykazanie ich aktywności w wybranych procesach.

Jednym z fragmentów modularnych katalizatorów przewidywanych do syntezy jest chiralna amina, dlatego wstęp literaturowy został poświęcony przekształceniom katalizowanym związkami w których PEA stanowi fragment struktury. Mogą to być zarówno katalizatory dla których centrum stereogeniczne PEA stanowi jedyny element chiralności jak i związki, w strukturze których można wyróżnić dodatkowe elementy chiralności, np. oś chiralną. Wstęp literaturowy został napisany na bazie artykułu przeglądowego współautorstwa Doktorantki (*Molecules*, **2020**, *25*, 4907), dotyczącego otrzymywania i różnorodnych zastosowań 1-fenyletyloaminy w syntezie i katalizie. Praca przeglądowa jest bardzo obszerna, ale w przypadku wstępu literaturowego Doktorantka ograniczyła się do omówienia opisanych w ostatnim dziesięcioleciu zastosowań PEA w katalizie asymetrycznej (co i tak przełożyło się na całkiem obszerne opracowanie).

W pierwszej części badań własnych Doktorantka zaplanowała syntezę ligandów typu β -aminoalkoholi, w reakcji selektywnego otwarcia przez aminę pierwszorzędową (PEA lub jej analogi) epoksydów, zawierających pierścieni heterocykliczny. Otrzymane w ten sposób β -aminoalkohole stanowią punkt wyjścia do następnych przekształceń, np.: w odpowiednie wicynalne diaminy a te z kolei w pochodne typu imin, moczników i tiomoczników. Odrębną ścieżką będzie przekształcenie β -aminoalkoholi w pochodne zawierające siarkę lub selen. Wynika stąd, że β -aminoalkohole stanowią związki kluczowe dla dalszych syntez (i zastosowań w katalizie). Dlatego opis zastosowanych podejść do syntez tychże stanowi obszerny fragment dyskusji.

Odpowiednie racemiczne epoksydy - związki wyjściowe do syntezy β -aminoalkoholi, zostały otrzymane w sekwencji reakcji, w których substratami były pirydyna, 2,2'-bipirydydyl i fenantrolina. Po metylowaniu i utlenianiu związki aromatyczne zostały przekształcone w alkeny o wiązaniu podwójnym węgiel-węgiel sprzężonym z fragmentem aromatycznym. Ze względu na wybór metody - poprzez bromohydryny - *trans*-epoksydy otrzymane w ostatniej reakcji tej sekwencji były racematami.

Racemiczne epoksydy zostały następnie poddane reakcji otwarcia pierścienia oksiranowego przez optycznie czynną aminę. Reakcja biegła efektywnie w obecności kwasu Lewisa Zn(II) lub Sc(III), przy czym ten ostatni okazał się bardziej wszechstronny. Zależnie od struktury oksiranu reakcja mogła prowadzić do powstania regioizomerów, a w każdym przypadku do mieszanin diastereoizomerów, które następnie były rozdzielane chromatograficznie. Regioselektywność reakcji została wytłumaczona na podstawie wyników obliczeń teoretycznych. W przypadku kompleksu oksiran-Sc(III) jeden z atomów węgla, w położeniu β względem pirydyny, charakteryzuje się większym ładunkiem dodatnim. Również wiązania C-O różnią się długością. O ile w niekompleksowanym oksiranie różnice w długości wiązań C-O są zaniedbywalne to w kompleksie rosną do blisko 0.1 Å (dłuższe to wiązanie C-O angażujące atom węgla w położeniu β względem pirydyny). Wyjaśnienie przyczyn obserwowanej regioselektywności reakcji jest przekonujące.

Oznaczenie konfiguracji centrów stereogenicznych aminoalkoholi wymagało przekształcenia aminoalkoholi w odpowiednie oksazolidyny a następnie korelacji pomiędzy widmami ^1H NMR związku znanego i nowo otrzymanych pochodnych.

Otrzymane β -aminoalkohole testowane były w katalizowanej cynkiem reakcji aldolowej pomiędzy *p*-nitrobenzaldehydem a cykloheksanonem. Niestety, mimo prób optymalizacji i niezależnie od zastosowanego liganda wyniki trudno uznać za satysfakcjonujące.

Kataliza asymetryczna chiralnymi *N*-tlenkami amin jest obszarem relatywnie mało eksplorowanym, o czym świadczy chociażby niedawna praca przeglądowa (*Molecules*, **2020**, *25*, 330), a przez to atrakcyjnym. Dlatego decyzja o rozszerzeniu badań na pochodne *N*-tlenkowe β -aminoalkoholi była słuszna. Niestety, otrzymywanie pochodnych typu *N*-tlenków zostało szybko zarzucone ze względu na fakt iż otrzymywane mieszaniny diastereoizomerów były niemożliwe do

rozdziatu. W zamian Doktorantka podjęła próby modyfikacji otrzymanych β -aminoalkoholi poprzez zastąpienie grupy hydroksylowej - aminową. W założeniu wymiana miała przebiegać w cyklu reakcji: Mitsunobu, redukcja Staudingera. Wyniki pierwszych eksperymentów nie były zachęcające, a późniejsze badania przeprowadzone przez Doktorantkę doprowadziły do wniosku, że reakcje będą przez produkty przejściowe, którymi były azyrydyny. Doktorantka otrzymała serię związków tego typu (azyrydyn), następnie określiła ich strukturę na podstawie badań NMR, a dokładnie przez porównanie eksperymentalnych i obliczonych przesunięć chemicznych protonów. Interesującym aspektem tych badań było wykazanie szczątkowej chiralności azyrydynowego atomu azotu.

Azydoaminy, będące prekursorami odpowiednich wicylnych diamin zostały otrzymane na dwa sposoby. Pierwszy polegał na otwarciu pierścienia azyrydyny przy pomocy kwasu azydowodorowego, natomiast w drugim wykorzystane zostały pochodne siarkowe. Efektem tych dwóch komplementarnych podejść była synteza pary regioizomerów (poza jednym przypadkiem). Struktury azydków określone zostały przy pomocy metod korelacyjnych. Po reakcji Staudingera azydki zostały przekształcone w odpowiednie wicylnalne diaminy, a te z kolei Doktorantka zastosowała w reakcji aldolowej (w postaci kompleksów z cynkiem(II)). Podobnie jak miało to miejsce w przypadku wyjściowych aminoalkoholi uzyskane wyniki trudno uznać za satysfakcjonujące (przynajmniej z punktu widzenia recenzenta), gdyż reakcje charakteryzują się stosunkowo niskim (jak na obecnie obowiązujące standardy) stopniem indukcji asymetrycznej a otrzymane aldole są mieszaninami izomerów *syn* i *anti*, które trzeba separować.

Kolejnym etapem badań były próby przekształcenia diamin w pochodne mocznikowe i tiomocznikowe w reakcjach z odpowiednią pochodną izocyjanianową i izotiocyanianową 3,5-bis(trifluorometylo)benzenu, a następnie zastosowanie otrzymanych moczników i tiomoczników jako ligandów bądź katalizatorów w reakcjach Michaela, aldolowej i nitroaldolowej. Ze względu na niesatysfakcjonujące wyniki reakcji katalitycznych prace te zostały zarzucone.

Mając w ręku odpowiednie diaminy, Doktorantka postanowiła przekształcić je w iminy, w reakcji z podstawionymi aldehydami salicylowymi. W zamyśle otrzymane iminy miały stanowić analogi ligandów salenowych Jacobsena, ale o niższej symetrii i tylko z jednym fragmentem iminowym. Właściwie poza jednym przypadkiem synteza imin przebiegała ze średnią wydajnością, ale otrzymane związki wykazały się umiarkowaną aktywnością jako induktory chiralności w reakcjach utleniania (kompleks z V(V) lub Fe(III)), aldolowej (kompleksy z Zn(II), substraty: *p*-nitrobenzaldehyd i cykloheksanon). W najlepszym przypadku uzyskano 60% konwersję substratu, zaś produkt w postaci praktycznie równomolowej mieszaniny diastereoizomerów *syn* i *anti* (nadmiar enancjomeryczny 60% ee *anti*). Natomiast w przypadku katalizowanej kompleksem pallad-ligand **74** reakcji Trosta-Tsuji pomiędzy malonianem dimetylu i octanem *rac*-1,3-difenylo-2-propenyli, prowadzonej w temperaturze $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ możliwe było otrzymanie produktu charakteryzującego się nadmiarem enancjomerycznym rzędu 71%. Dla porównania, ta sama reakcja prowadzona w temperaturze

pokojoyej pozwala na otrzymanie produktu o znacznie niższej czystości enancjomerycznej (49%), przy praktycznie ilościowej konwersji substratu.

Ostatni etap prac to przekształcenie otrzymanych wcześniej aminoalkoholi w pochodne zawierające siarkę lub selen. Doktorantka zastosowała kilka podejść do syntezy tego typu połączeń, z których najbardziej efektywne okazało się otwarcie pierścienia sulfonamidu przy użyciu nukleofilii siarkowych i selenowych (głównie PhSH i PhSeH). Jakkolwiek wydajności reakcji nie przekraczały 60%, to pozwoliły na otrzymanie serii ligandów palladu, które następnie zostały wykorzystane w reakcji Trosta-Tsuiji pomiędzy octanem chalkonu a malonianem dimetylu. Najwyższy stopień indukcji asymetrycznej uzyskano stosując ligand **79** (58 %ee, w temperaturze pokojowej). Optymalizacja warunków reakcji, polegająca na obniżeniu temperatury prowadzenia procesu pozwala na zwiększenie stopnia indukcji do 78% ee. Stereochemię tworzącego się produktu Doktorantka powiązała z preferowanym atakiem nukleofila na odpowiedni fragment (oznaczony jako *trans*) pośredniego kompleksu η^3 -allilopalladu z ligandem **79**.

W reakcji pomiędzy β -aminoalkoholami a chlorkiem tionyłu możliwe było otrzymanie pochodnych typu sulfinamidu, charakteryzujących się obecnością centrum stereogenicznego na atomie siarki. Związki zostały wprawdzie otrzymane w postaci diastereoizomerów (epimerów), ale możliwy był ich rozdział a następnie określenie konfiguracji poprzez porównanie eksperymentalnych i obliczonych wartości przesunięć chemicznych odpowiednich protonów. W reakcjach ze związkami Grignarda otrzymane cykliczne pochodne zostały przekształcone, ze zróżnicowaną wydajnością, w *N*-sulfinamidy, które to mają być testowane w reakcjach asymetrycznych. Pierwsze próby jednakże nie dały szczególnie satysfakcjonujących wyników.

Trzeci z głównych fragmentów pracy to część eksperymentalna, w której zostały zebrane zarówno opisy syntez jak i omawiane w dyskusji wyników widma, zwłaszcza korelacyjne. Myślę, że w przypadku widm korelacyjnych warto było któryś z przykładów zamieścić w dyskusji wyników, żeby łatwiej prześledzić tok rozumowania Autorki.

Kończąc ten opis pracy muszę wspomnieć o sposobie prowadzenia narracji przez Autorkę. Generalnie nie ma większych potknięć, poza pewnymi lapsusami i stwierdzeniami wziętymi wprost z żargonu lub będących kalkami z języka angielskiego (przeniesienie fenylu, przygotowanie struktury krystalograficznej dla fenylu, DFT obliczona struktura, itp.), ale nie są one liczne. To co jest nieco irytujące to angielskie wtręty na niektórych schematach (jak mniemam wziętych z publikacji współautorstwa Doktorantki) i w tekście. Przydatne byłoby ustalenie jednego obowiązującego standardu opisy stopnia indukcji asymetrycznej, gdyż raz jest to nadmiar enancjomeryczny a innym razem stosunek enancjomerów. Wreszcie, schematy powinny być omawiane zgodnie z chronologią, czyli schemat drugi po pierwszym a nie po trzecim.

Jak to zwykle bywa w przypadku dysertacji zawierających obszerny materiał badawczy, lektura tegoż nasuwa kilka pytań.

1. Z założenia β -aminoalkohole były otrzymywane w reakcji pomiędzy racemicznym oksiranem a optycznie czynną diaminą. Czy rozważana była reakcja pomiędzy optycznie czystym oksiranem a optycznie czystą aminą, a także reakcje prowadzone pomiędzy racematem oksiranu a połową równoważnika aminy?
2. Mając porównanie z wieloma reakcjami, w których ligandy/katalizatory zawierające fragment PEA są efektywnie stosowane, jak można wytłumaczyć znikomy wpływ chiralnej aminy (a raczej chiralności aminy) zarówno na syntezę ligandów jak i na efekt prowadzonych reakcji asymetrycznych? Takiego krytycznego podsumowania bardzo brakuje w dysertacji.
3. Autorka zauważa pewne analogie pomiędzy strukturą badanych przez nią związków a szeroko stosowanymi alkaloidami kory chinowej (fragment β -aminoalkoholu). Podstawowa różnica to kwestia rzędowości i struktury aminy, a tym samym zasadowości atomu azotu. Czy podjęte zostały próby przekształcenia aminy drugorzędowej w trzeciorzędową i zastosowanie tak modyfikowanych β -aminoalkoholi w katalizie?
4. W dyskusji wyników Autorka wspiera się wynikami obliczeń, podając również dane energetyczne. O jakiej energii jest mowa? Dlaczego różnica $2.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ pomiędzy epimerami azyrydyny **51** wydaje się być zawyżona? Czy oszacowana została bariera inwersji atomu azotu dla tej azyrydyny? Tu pozwolę sobie na pewną dygresję - wprawdzie Doktorantka wskazuje jedną z osób, z którymi współpracowała jako Autora obliczeń, ale posługuje się danymi z nich uzyskanymi w swojej pracy. Przydatne byłoby zamieszczenie większej ilości szczegółów odnośnie metodologii obliczeń, wyboru funkcjonału, bazy, etc.
5. W wielu korelacjach stereochemicznych Autorka wykorzystwała porównanie eksperymentalnych i obliczonych przesunięć chemicznych. Mimo znacznego postępu, który dokonał się w chemii obliczeniowej na przestrzeni ostatnich 15-20 lat, akurat przewidywanie przesunięć chemicznych (i stałych sprzężeń) jest problemem nie w pełni rozwiązany. Przyczyny błędów mogą być różne (atomowa baza funkcyjna, metoda, czy chociażby stężenie mierzonej próbki). Ponadto, w ten sposób określona została jedynie konfiguracja względna. Dlaczego nie zastosowano metod bardziej wiarygodnych, jak chociażby wibracyjnego dichroizmu kołowego? Obecnie dostępność do tego typu aparatów jest całkiem spora w skali kraju a koszt obliczeń o wiele niższy.
6. Jak miałyby być struktura kompleksu opisanego na stronie 71, jeżeli miałyby koordynować dodatkowe cząsteczki rozpuszczalnika? W opisanym związku cynk jest sześciokoordynacyjny, czy możliwe jest uzyskanie dla tego typu kompleksów cynku wyższej liczby koordynacyjnej jonu centralnego?

Na pracę mgr Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk zatytułowaną „*Synteza i transformacje chiralnych β -aminoalkoholi zawierających fragmenty pirydyny oraz 1-fenylloetyloaminy*” można spojrzeć dwojako. Biorąc pod uwagę li tylko postawiony cel badań - otrzymanie chiralnych

modularnych katalizatorów, zawierających w strukturze fragmenty PEA i pirydyny, stwierdzenie zawarte w podsumowaniu "Wstępne badania katalityczne wykazują ich wysoki potencjał jako chiralnych ligandów kompleksujących jony metali" jest nieco na wyrost. Otrzymane przez Autorkę ligandy metale wprawdzie kompleksują, ale chiralność indukują w sposób co najwyżej umiarkowany. Być może przebadanie szerszego spektrum reakcji/substratów, lub skoncentrowanie się na jednej wybranej transformacji, pozwoli odkryć potencjał badanych związków, natomiast na tę chwilę trudno wykazać, że otrzymane związki działają lepiej niż te już znane.

Ale jest jeszcze drugi punkt widzenia - droga. Opisane wyniki badań dobrze korespondują z tytułem rozprawy. Doktorantka potrafi znaleźć interesujący problem, znajduje optymalny (w danym momencie) sposób jego rozwiązania, wprowadza niezbędne modyfikacje w trakcie i dogłębnie analizuje wyniki. Myślę, że praca nad doktoratem była bardzo dobrą szkołą syntezy stereoselektywnej a generalnie chemii organicznej. Zabrakło może trochę szczęścia, ale zebrane w trakcie realizacji pracy doktorskiej doświadczenia z pewnością zaowocują w przyszłości.

Podsumowując, stwierdzam, że oceniana praca spełnia warunki stawiane przez ustawę *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, co upoważnia mnie do skierowania wniosku do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie mgr Marzeny Wosińskiej-Hrydczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Marcin Kuzi