



Białystok 02.01.2024

Recenzja

pracy doktorskiej Pani mgr inż. Dominiki Kobus-Bartoszewicz pt. N-(2-Bromoallilo)aminy: synteza i wykorzystanie w syntezie pochodnych α -aminoketonów i γ -aminokwasów

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Dominiki Kobus-Bartoszewicz została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie pod kierunkiem naukowym dr hab. Sebastiana Stecko, prof. IChO PAN. Tematyka pracy dotyczy syntezy *N*-(2-bromoallilo)amin, w tym także w formie optycznie czystej, jako wygodnych substratów do otrzymywania α -aminoketonów oraz γ -aminokwasów. Jest ona kontynuacją badań prowadzonych w grupie prof. Stecko nad wykorzystania reakcji przegrupowania [3,3]-sigmatropowego do otrzymywania różnorodnie sfunkcjonalizowanych alliloamin i zastosowania ich do syntezy nienaturalnych aminokwasów i aminoketonów. Opracowanie wydajnej strategii syntetycznej pozwalającej na łatwy dostęp do różnego typu α -aminoketonów oraz γ -aminokwasów wydaje się jak najbardziej uzasadnione i ważne, nie tylko jako wyzwanie syntetyczne, ale także ze względu na różnorodną aktywność biologiczną związków aminokarbonylowych i możliwość ich zastosowania jako np. leki czy środki ochrony roślin.

Oceniana dysertacja została przygotowana w formie tradycyjnej. Zawiera 261 stron i ma typowy układ dla tego typu opracowań. Zasadnicze części pracy to: cel pracy (5 stron), przegląd literaturowy (54 strony), badania własne zakończone podsumowaniem i wnioskami (48 stron) oraz część eksperymentalna (126 stron). Rozprawę uzupełniają streszczenie w języku polskim i angielskim, lista stosowanych skrótów oraz spis literatury cytowanej (223 pozycje).

W pierwszym rozdziale zatytułowanym *Cel pracy* Autorka oprócz nakreślenia i uzasadnienia celu badawczego przedstawia zwięźle wyniki prowadzonych w zespole dr hab. Stecko badań dotyczących obranej tematyki, które stanowiły fundament do zaplanowania Jej projektu doktorskiego. Dalej, w pierwszych rozdziałach części literaturowej Doktorantka omawia znaczenie i metody syntezy α -aminoketonów i γ -aminokwasów. Następnie opisuje strategie syntetyczne stosowane do otrzymywania alkoholi 2-haloallilowych, substratów w planowanych przez Nią badaniach i *N*-(2-haloallilo)amin, z uwzględnieniem metod prowadzących do czystych enancjomerycznie produktów. Ostatni rozdział tej części pracy został poświęcony reakcji hydrokarboksylowania wiązań wielokrotnych, której fotochemiczny wariant Doktorantka zastosowała w swoich badaniach do otrzymania γ -aminokwasów. Uważam, że przegląd literaturowy jest napisany interesująco, a przedstawione treści są właściwie dobrane i logicznie przedstawione.

Mam kilka niewielkich uwag dotyczących materiału zawartego w tej części pracy. Powtarzającym się błędem jest używanie nazwy halogen lub atom Br, I (zamiast halogenek lub jon bromkowy/jodkowy) dla określenia grupy odchodzącej w reakcji substytucji nukleofilowej (np. str. 21, 35) oraz nazwy halogen alkilu/arylu dla określenia halogenu alkilu/arylu (str. 33, 44). Na stronach 50 (Schemat 39), 56 i 57 (podpis Schematu 47) Doktorantka opisuje metodę otrzymywania alkoholi 2-haloallilowych i *N*-(2-haloallilo)amin z odpowiednich difluoroallilowych pochodnych jako „eliminacje odpowiednich geminalnych difluorków allilowych”, co wydaje się niepoprawnym określeniem zachodzącego procesu. Zauważyłam też kilka pomyłek w schematach reakcji czy też niekonsekwentne stosowanie symboli literowych czy graficznych

w ramach jednego schematu, co czasami utrudnia śledzenie toku rozumowania (na przykład Schemat 9C, Schemat 13, Schemat 45, Schemat 48, Schemat 54, Schemat 58, ścieżka B).

W następnej części rozprawy Autorka opisuje wyniki badań własnych. Na początku tego rozdziału Doktorantka przypomina założenia pracy, przedstawia ogólny plan badań oraz podkreśla zalety przyjętej strategii syntetycznej. Głównym celem niniejszej pracy była synteza serii *N*-(2-bromoallilo)amin o zróżnicowanej strukturze z wykorzystaniem przegrupowania [3,3]-sigmatropowego. Następnym zadaniem było sprawdzenie możliwości użycia otrzymanych amin do syntezy α -aminoketonów oraz γ -aminokwasów także w formie enancjomerycznie czystych związków.

Realizując postawiony cel badawczy mgr inż. Dominiki Kobus-Bartoszewicz w pierwszej kolejności przygotowała substraty, karbaminiany i imidany 2-bromoallilowe, do planowanej reakcji przegrupowania sigmatropowego. Obecność atomu bromu w strukturze tych związków miała pozwolić na łatwą modyfikację układu na etapie substratu lub produktu przegrupowania sigmatropowego. Doktorantka na potrzeby swoich badań zsyntezowała dwa typy karbaminianów różniących się podstawnikiem przy terminalnym atomie węgla w łańcuchu allilowym. Pierwszy z nich zawierał podstawnik fenyłowy i został otrzymany z handlowo dostępnego (*Z*)-2-bromo-3-fenylakryloaldehyd w wyniku reakcji Grignarda z bromkiem metylomagnezowym i następnie reakcji karbamoilowania z izocyjanianem trichloroacetylowym. Do syntezy drugiego rodzaju karbaminianów zostały użyte alkohole zawierające podstawniki alifatyczne w pozycji 3. Autorka przetestowała trzy różne strategie syntezy prekursorów takich alkoholi - olefinacje Wittiga i HWE, bromowanie olefiny typu akceptora Michaela, z następczą eliminacją HBr oraz hydrosililowanie pochodnych alkoholi propargilowych i reakcje otrzymanego silanu z NBS. To ostatnie podejście okazało się najbardziej korzystne przede wszystkim dlatego, że prowadziło w optymalnych warunkach do tworzenia w przewodzie jednego diastereoizomeru, co było istotne z punktu planowanej syntezy czystych optycznie *N*-(2-bromoallilo)amin. W tekście nie znalazłam informacji, czy reakcja hydrosililowania była diastereoselektywna, a także jak została potwierdzona konfiguracja wiązania podwójnego w 2-sililo- i 2-bromopochodnych. Otrzymane tą drogą cztery 2-bromopochodne zostały przekształcone dalej w karbaminiany według znanej procedury. Mając w planach syntezę nieracemicznych *N*-(2-bromoallilo)amin, mgr Kobus-Bartoszewicz zsyntezowała karbaminian 3-bromo-4-fenylbut-3-en-2-ylu formie czystych enancjomerów. Enancjomerycznie czyste alkohole do syntezy tych karbaminianów zostały przygotowane wyniku enancjoselektywnej redukcji odpowiedniego 2-bromoenu oraz stosując kinetyczny rozdział racemiczny 3-bromo-4-fenylbut-3-en-2-olu za pomocą lipazy B z *Candida antarctica* w obecności octanu winylu. W obu przypadkach produkty zostały uzyskane z wysoką czystością enancjomeryczną.

Mając do dyspozycji serię alkoholi 2-bromoallilowych. Doktorantka mogła przystąpić do realizacji zasadniczego celu badań, a mianowicie syntezy *N*-(2-bromoallilo)amin. Otrzymanie tych związków zostało oparte na strategii zastosowanej przez zespół dr hab Stecko do otrzymywania różnych pochodnych *N*-alliloamin i polegało na odwodnieniu karbaminianów do cyjanianów, które spontanicznie przegrupowują się do odpowiednich izocyjanianów i następnie addycji nukleofila. Syntezę prowadzi się w jednej kolbie, bez izolowania intermediatów. W przypadku karbaminianu **112**, związku wybranego przez Doktorantkę jako modelowy substrat w syntezie *N*-(2-bromoallilo)amin, reakcja w warunkach standardowo stosowanych do tego typu transformacji prowadziła do skomplikowanej mieszaniny produktów, której, jak pisze Autorka, żądany związek stanowił śladową część. Dopiero optymalizacja warunków reakcji w szczególności typu nukleofila oraz czasu i temperatury pozwoliła Doktorantce opracować wydajną procedurę otrzymywania *N*-(2-bromoallilo)amin z grupą aminową różnie zabezpieczoną - w postaci karbaminianów (*N*-Moc, *N*-Boc, *N*-Cbz), tiokarbaminianów, formamidów, amidów. Jedynie synteza pochodnej sulfonamidowej zakończyła się porażką. Słabym punktem zaproponowanej metody jest potrzeba ścisłej kontroli warunków reakcji, aby zapobiec ubocznym reakcjom zachodzącym na atomie węgla związanym z bromem. W związku z tą niedogodnością Autorka postanowiła przetestować alternatywne podejście, w którym przegrupowaniu są poddawane karbaminiany allilowe zawierające w pozycji 2 łańcucha allilowego zamiast bromu grupę

trietylosililową, zamienianą następnie na jon bromoniowy w reakcji podstawienia elektrofilowego. Niestety pomimo, że przegrupowanie sililowych analogów zachodziło wydajnie i nie wymagało rygorystycznych warunków to reakcja bromowania prowadziła do żądanych 2-bromopochodnych z małą wydajnością i stereoselektywnością. Mgr inż. Kobus-Bartoszewicz zbadała również możliwość zastosowania przegrupowania Overmana, jako alternatywnego sposobu do przegrupowania Ichikawy otrzymywania żądanych *N*-(2-bromoallilo)amin. Metoda ta okazała się mniej wydajna. Stosując termiczne promowane przegrupowanie Overmana Doktorantka uzyskała odpowiedni *N*-trichloroacetamid z 54%. Analogiczna reakcja z zastosowaniem PdCl₂ jako katalizatora prowadziła do rozkładu wyjściowego imidanu.

Stosując zoptymalizowaną procedurę przegrupowania Ichikawy Doktorantka przeprowadziła także syntezę nieracemicznych *N*-(2-bromoallilo)amin z wcześniej przygotowanych czystych enancjomerów karbaminianu **(S)-111a** i **(R)-111a**. Żądane produkty otrzymała w dobrych wydajnościach i nadmiarach enancjomerycznymi powyżej 94%. Przetestowała też metodę Ellmana do syntezy optycznie czynnych alliloamin. W tym celu przygotowała z (*Z*)-2-bromo-3-fenylakryloaldehydu i (*R*)-*t*-butylosulfinamidu odpowiednią *t*-butylosulfinyloiminę, którą następnie poddała reakcji bromkiem propylomagnezowym. Addycja zachodziła z wysoką wydajnością, ale rozczarowującą diastereoselektywnością (*dr* = 3:1). Pomimo tego niesatysfakcjonującego wyniku, powstający w przewodzie izomer został następnie po hydrolizie i zabezpieczeniu grupy aminowej przekształcony w *N*-Boc-alliloaminę z całkowitą wydajnością 45%.

Następne zadanie badawcze miało na celu pokazać, że otrzymane pochodne *N*-(2-bromoallilo)amin mogą być w łatwy sposób podane funkcjonalizacji w pozycji 2. Doktorantka rozpoczęła realizację tego założenia od zbadania reakcji arylowania otrzymanych *N*-(2-bromoallilo)amin. Spośród znanych metod tworzenia wiązania C(sp²)-C(sp²), Autorka, kierując się dostępnością substratów do sprzęgania, wybrała reakcję Suzukiego-Miyaura. Metoda ta, po optymalizacji, okazała się uniwersalna i pozwoliła otrzymać z dobrymi wydajnościami serię 2-arylo pochodnych różniących się obecnością podstawników w pierścieniu fenylowym oraz rodzajem związku aromatycznego (benzen, naftalen, heteroaromaty). Co prawda, w niektórych reakcjach prowadzonych z kwasami heteroaryloborowymi dla zapewnienia satysfakcjonującej wydajności konieczne było użycie większej ilości katalizatora (20 mol% zamiast 1 mol%). Na przebieg reakcji nie miał większego znaczenia typ podstawnika w pozycji 3 czy też ugrupowanie zabezpieczające grupę aminową. Jedynie obecność atomu siarki w wyjściowym związku, prowadząca najprawdopodobniej do zatrucia katalizatora uniemożliwiła otrzymanie żądanego produktu.

Po opracowaniu procedury wprowadzenia podstawnika arylowego w pozycję 2, Doktorantka przystąpiła do otrzymania 2-alkilopochodnych stosując fotokatalityczne sprzęganie z wybranymi bromkami alkilowymi. Metoda ta była wcześniej z powodzeniem stosowana przez dr Garbacz do funkcjonalizacji *N*-zabezpieczonych *N*-(3-bromoallilo)amin. Także w przypadku 2-bromoanalogów okazała się skuteczną strategią syntetyczną pozwalającą na wprowadzanie nie tylko prostych łańcuchów alkilowych, ale także posiadających dodatkowe grupy funkcyjne takie jak OTBS, Cl, acetal, COOEt, CN. Podobnie jak w przypadku reakcji sprzęgania Suzukiego, rodzaj grupy zabezpieczającej na atomie azotu i podstawnika w pozycji 3 miał niewielki wpływ na przebieg i wydajność reakcji. Kluczowy okazał się typ użytego bromku alkilowego. Udowodniono, że tylko reakcje z halogenkami pierwszorzędowymi przebiegają wydajnie. Reakcje z halogenkami drugorzędowymi były mniej wydajne lub podobnie jak w przypadku substratów trzeciorzędowych nie przebiegały w ogóle. Autorka znalazła rozwiązanie tego problemu, udowodniając, że reakcje z drugorzędowymi bromkami są możliwe do przeprowadzenia w przypadku użycia karbaminianu 2-bromoallilowego (substratu do przegrupowania Ichikawy), co prawda wymagają dużego nadmiaru halogenku alkilowego. Ciekawi mnie, czy były też badane reakcje sprzęgania karbaminianów z halogenkami trzeciorzędowymi oraz czy wykonano następnie reakcje przegrupowania sigmatropowego otrzymanych karbaminianów 2-alkiloallilowych do odpowiednich pochodnych *N*-alliloamin. Drugim ograniczeniem zaproponowanej metody była izomeryzacja wiązania podwójnego w warunkach reakcji, która, jak udowodniła Doktorantka, dotyczy zarówno produktu jak i substratu.

Ostatni etap pracy doktorskiej dotyczył wykorzystania otrzymanych *N*-zabezpieczonych *N*-(2-bromoallilo)amin do syntezy α -aminoketonów i γ -aminokwasów. Realizując ten cel badawczy Doktorantka udowodniła, że ozonoliza wiązania podwójnego w pochodnych *N*-(2-bromoallilo)amin prowadzi do żądanych α -aminoketonów z satysfakcjonującymi wydajnościami. Pomimo, opracowania metody otrzymywania α -aminoketonów Autorka postanowiła także sprawdzić alternatywne sposoby oksydatywnej degradacji wiązania podwójnego. Jej trud się opłacił i udało się jej zaadaptować procedurę Parasrama oraz Xiao do pozyskiwania α -aminoketonów z pochodnych *N*-(2-bromoallilo)amin. Obie strategie zostały dodatkowo zoptymalizowane także pod kątem maksymalnego uproszczenia wykonania i oczyszczania produktu. W następnych badaniach, w celu opracowania strategii syntezy γ -aminokwasów, Doktorantka przetestowała reakcje fotochemicznego hydrokarboksylowanie *N*-zabezpieczonych *N*-(2-bromoallilo)amin z wykorzystaniem mrówczanów jako prekursorów rodnika karboksylowego. Optymalizacja warunków polegająca na doborze odpowiedniego fotokatalizatora, reagenta HAT oraz najkorzystniejszego rozpuszczalnika i metody izolacji produktów doprowadziła do otrzymania szeregu *N*-zabezpieczonych γ -aminokwasów. Głównym ograniczeniem zaproponowanej metody syntezy γ -aminokwasów jest fakt, że jedynie w przypadku użycia jako substratów pochodnych *N*-(2-bromoallilo)amin z terminalnym wiązaniem reakcja jest regio- i diastereoselektywna. W finalnych eksperymentach Doktorantka zastosowała z powodzeniem opracowaną strategię do syntezy związków biologicznie czynnych - potencjalnych inhibitorów α 1-antytrypsyny, GSK-425 (**83**) i GSK-716 (**84**) oraz pochodnych Fenibutu oraz Baklofenu. Rozdział *Badań własnych* kończy zwięzłe podsumowanie otrzymanych wyników. W ostatniej, bardzo obszernej części pracy Autorka skrupulatnie opisała przeprowadzone syntezy oraz podała charakterystykę otrzymanych związków. Zamieszczone procedury i analiza produktów w pełni dokumentują otrzymane rezultaty.

Poniżej przedstawiam kilka uwagi do omówionych dwóch rozdziałów pracy.

- Str. 76, Schemat 66: mam wątpliwości, czy konfiguracja przegrupowanego produktu jest poprawnie przedstawiona.
- Str. 78: powinno być 2-bromoenonów **120** zamiast 2-bromoenali.
- Str. 81: Schemat 70C: we wzorze produktu nie powinno być atomu bromu.
- Str. 85, Schemat 72: wzór produktu przegrupowania **129** został błędnie narysowany.
- Str. 95: wydaje się, że opis powstawania kationorodnika **141** nie jest poprawny.

Uwagi te nie mają wpływu na moja wysoką ocenę rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Dominiki Kobus-Bartoszewicz. Praca ta, biorąc pod uwagę zarówno aspekt merytoryczny jak i stronę edytorską została przygotowana starannie. Jest ona napisana poprawnym językiem, można znaleźć nieliczne błędy literowe, niezręczności stylistyczne czy błędy w numeracji związków, których nie będę tu wymieniać. Doktorantka wykonała ogromną pracę eksperymentalną co świadczą nie tylko o Jej pracowitości i dużym zaangażowaniu, ale także o dobrej umiejętności planowania badań, zdolnościach manualnych oraz znajomości metod nowoczesnej syntezy organicznej, technik izolacji, oczyszczania oraz identyfikacji związków organicznych.

Podsumowując uważam, że założony w projekcie doktorskim cel badawczy został osiągnięty, Pani mgr inż. Dominiki Kobus-Bartoszewicz opracowała procedurę syntezy *N*-(2-bromoallilo)amin oraz w systematycznych badaniach sprawdziła jej uniwersalność. Zaproponowała także strategie wykorzystania tych związków do otrzymywania α -aminoketonów i γ -aminokwasów. Praca doktorska Pani mgr inż. Dominiki Kobus-Bartoszewicz zawiera wymagane w rozprawach doktorskich elementy nowości naukowej, co zostało udokumentowane także artykułem opublikowanym w *Adv. Synth. Catal.*, w którym Doktorantka jest pierwszym autorem. Jestem przekonana, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe i wymogi obowiązującej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. W związku z tym, składam do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie wniosek o dopuszczenie Pani mgr inż. Dominiki Kobus-Bartoszewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.