



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Chemii



UCZELNIA
BADAWCZA
INICJATYWA DOSKONAŁOŚCI

Dr hab. Zbigniew Rafiński, prof. UMK
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Gagarina 7
87-100 Toruń
e-mail: payudo@chem.umk.pl

Toruń, 06.01.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Dominiki Kobus-Bartoszewicz
zatytułowanej**

***„N-(2-Bromoallilo)aminy: synteza i wykorzystanie w syntezie pochodnych
 α -aminoketonów i γ -aminokwasów”***

przedstawionej Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii
Nauk w Warszawie w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Dominiki Kobus-Bartoszewicz została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem dr hab. Sebastiana Stecko, prof. IChO PAN, którego zainteresowania naukowe skupiają się wokół tematyki związanej między innymi z przegrupowaniami sigmatropowymi, reakcjami sprzężenia katalizowanymi metalami przejściowymi czy procesami fotoredoks. Rozprawa doktorska, którą miałem okazję recenzować, koncentruje się na opracowaniu dwuetapowej strategii syntezy α -aminoketonów i γ -aminokwasów. Praca ta, charakteryzuje się solidnym podejściem do chemii syntetycznej, demonstrując zarówno wiedzę teoretyczną, jak i praktyczne umiejętności w laboratorium chemicznym. Ważnym aspektem tej pracy jest zrozumienie roli α -aminoketonów i γ -aminokwasów jako podstawowych bloków budulcowych w syntezie organicznej. Związki te, odgrywają kluczową rolę w tworzeniu biologicznie aktywnych układów, stanowiąc fundament dla wielu naturalnych i syntetycznych związków o znaczeniu medycznym. α -Aminoketony, dzięki swej reaktywności i obecności grup funkcyjnych, stanowią idealne substraty do tworzenia



skomplikowanych struktur, które znajdują zastosowanie w farmakologii i biologii molekularnej. Z kolei γ -aminokwasy, jako elementy strukturalne niektórych istotnych układów peptydowych jak również wykazujące ciekawe właściwości farmakologiczne (np. GABA) stanowią ciągle zainteresowanie syntetyków w kontekście leków i badań biochemicznych. Stąd też, podjęcie przez mgr Dominikę Kobus-Bartoszewicz badań ulokowanych w tym obszarze uważam za w pełni uzasadnione i ważne z punktu widzenia poznawczego.

Pod względem formalnym praca ma klasyczny układ i składa się ze 261 stron ponumerowanego tekstu podzielonego na 4 zasadnicze rozdziały, w których Doktorantka przedstawia część literaturową związaną merytorycznie z treścią rozprawy (54 strony), obszerny, dobrze i czytelnie zarysowany cel pracy (5 stron), omówienie uzyskanych wyników wraz z dyskusją (46 stron) oraz krótkie podsumowanie z wnioskami (1 strona). Z przytoczonego układu wynika, że praca została zredagowana w sposób przyjęty dla tego typu rozpraw doktorskich.

Część literaturowa omawianej rozprawy doktorskiej, podzielona jest na cztery istotne podrozdziały. W tej części pracy dokonano przeglądu dotychczasowych publikacji chemicznych skupiając się na omówieniu roli α -aminoketonów i γ -aminokwasów w chemii medycznej oraz na wybranych strategiach ich syntezy. Następnie, Autorka przedstawiła wprowadzenie do tematyki alliloamin i odpowiednich alkoholi allilowych, szczegółowo omawiając ich znaczenie oraz najważniejsze metody ich otrzymywania. Zakończenie części literaturowej stanowi dyskusja na temat hydrokarboksylowania układów nienasyconych jako metody umożliwiającej wprowadzenie funkcji kwasowej w struktury zawierające wiązania nienasycone. W mojej opinii, struktura i zawartość tej części pracy prezentuje się jako koherentna i dobrze skonstruowana, stanowiąc solidne podstawy dla dalszej, szczegółowej dyskusji na temat wyników badań Autorki.

Badania własne Pani Kobus-Bartoszewicz zostały omówione w kolejnym rozdziale. Można go podzielić w mojej opinii na trzy wyraźnie zdefiniowane części. Każda z nich odnosi się do konkretnych zadań badawczych, jakie zostały zrealizowane w ramach projektu doktorskiego. Pierwsza część badań koncentruje się na opracowaniu efektywnej i praktycznej metody syntezy szerokiej gamy strukturalnie różnorodnych N-(2-bromoallilo)amin. Doktorantka, bazując na wcześniej zdobytych doświadczeniach Zespołu badawczego w obszarze przegrupowań sigmatropowych wybrała specyficzne



alkohole allilowe jako kluczowe substraty do realizacji tego zadania. Decyzja ta była również motywowana możliwością uzyskiwania chiralnych alliloamin, co dodatkowo podnosi wartość naukową wyników. Poprzez selektywny wybór enali oraz alkoholi propargilowych, Autorka otworzyła drogę do uzyskania szerokiej gamy prefunkcjonalizowanych alkoholi α -bromoallilowych. W kolejnym etapie, te alkohole zostały przekształcone w odpowiednie karbaminiany, co stanowiło punkt wyjścia do przegrupowań Ichikawy, prowadzących do uzyskania znacznej palety α -bromoallilowych amin. Takie układanie i realizacja badań wskazują na metodyczne podejście Autorki do problematyki syntetycznej, gdzie kładzie się nacisk na strategię badawczą. Wyniki te odzwierciedlają nie tylko techniczną wiedzę i umiejętności Autorki, ale także Jej zdolność do wykorzystania doświadczeń Zespołu w celu osiągnięcia ambitnych celów badawczych.

W dalszej części pracy doktorskiej, autorka koncentruje się na drugim etapie swoich badań, mającym na celu funkcjonalizację pozycji C2 w strukturze N-(2-bromoallilo)amin i osiągnięcia ich strukturalnej dywersyfikacji. Pierwszy krok, skupiający się na procesie arylowania, a następnie na reakcjach C2 alkiłowania, pokazuje zrozumienie i umiejętne podejście do tematyki syntetycznej. Wybór reakcji sprzęgania Suzuki, uzasadniony dostępnością i różnorodnością kwasów aryloboronowych, jest trafny i świadczy o przemyślanej strategii badawczej. Autorka skutecznie wykorzystuje te reakcje do arylowania zarówno związków z podstawnikami aryłowymi, jak i alkiłowymi w pozycji C1, co potwierdza elastyczność i uniwersalność tej metody. W przypadku heteroaromatycznych analogów kwasów aryloboronowych, autorka napotkała na potrzebę dostosowania standardowych warunków reakcji. Interesujące jest, że dla niektórych syntez, konieczne było zastosowanie indywidualnych modyfikacji, co świadczy o złożoności tych przemian i zdolności adaptacji autorki do dynamicznych warunków badawczych. Następnie, Autorka skoncentrowała na alkiłowaniu pozycji C2 N-(2-bromoallilo)amin i umiejętnie dostosowała metody badawcze w odpowiedzi na wyniki wstępnych eksperymentów. Odstąpienie od wykorzystania reakcji Negishiego i Kumady z powodu ograniczeń związanych z reagentami cynko- i magnezoorganicznymi, a następnie skupienie się na sprzęganiu fotoredoks z bromkami alkiłowymi, świadczy o efektywnym poszukiwaniu alternatywnych rozwiązań syntetycznych.



Wykorzystanie technik fotoredokswych, z zastosowaniem fotokatalizatorów i kompleksów niklu, jest zgodne z aktualnymi trendami w chemii syntetycznej. Przeprowadzenie reakcji modelowej oraz eksperymenty z różnymi bromkami alkilowymi ukazują praktyczną aplikację tej metody w syntezie 2-alkilowanych produktów. Zaobserwowana izomeryzacja wiązania podwójnego podczas reakcji sprzęgania jest interesującym wynikiem, który wymagał szczegółowej analizy. Autorka stosuje metody chromatograficzne i spektroskopię NMR do zbadania tego zjawiska, co pozwala na zrozumienie zachodzących procesów i adaptację do nietypowych wyników.

W kolejnej części swojej rozprawy doktorskiej, Autorka wykorzystuje N-(2-bromoallilo)aminy jako platformę molekularną, co pozwala na funkcjonalizację poprzez reakcje utleniającego rozszczepienia w syntezie α -aminoketonów. Decyzja o wykorzystaniu tych związków jako prekursorów jest dobrze uzasadniona, biorąc pod uwagę możliwości oksydatywnej transformacji wiązania podwójnego w tych układach do grupy karbonylowej. Wykorzystanie ozonolizy jako metody oksydacyjnego cięcia jest trafne i zgodne z kanonem metod syntetycznych, a wyniki reakcji ozonolizy dla serii C2-arylowanych alliloamin, jak przedstawiono na schemacie 81, pokazują wysokie wydajności dla większości przypadków. Interesujący jest opis trudności związanych z substratami posiadającymi podstawniki naftyłowe oraz pirydynowe, co wskazuje na złożoność reakcji ozonolizy w zależności od struktury chemicznej substratu. Zastosowanie trifenylofosfiny jako reduktora w przypadku substratów z pierścieniem pirydynowym jest przykładem skutecznego rozwiązania problemu utleniania atomu azotu do N-tlenku. Reakcje ozonolizy dla serii 1-arylo-2-alkilowych oraz 1,2-dialkilowych substratów dodatkowo potwierdzają uniwersalność metody, pomimo nielicznych trudności z niektórymi substratami. Autorka zwraca uwagę na ograniczenia metody ozonolizy, szczególnie związane z koniecznością pracy w niskich temperaturach oraz selektywnością względem niektórych typów olefin, co jest ważnym aspektem przy rozważaniu zastosowania tej metody w skali większej niż laboratoryjna.

Poszukiwanie alternatywnych metod oksydacyjnego cięcia alliloamin, inspirowane literaturą, jest kolejnym krokiem w pracy. Wykorzystanie metod opisanych przez Parasrama i Leonoriego, a także kompleksów manganu w obecności tlenu i światła niebieskiego, okazuje się skuteczne, co jest potwierdzone wysokimi wydajnościami otrzymanych produktów. Zastosowanie tych alternatywnych metod dla różnych



pochodnych alliloamin, jak przedstawiono na schemacie 87, dodatkowo wskazuje na ich uniwersalność. Eksperymenty mające na celu zbadanie możliwości przeprowadzenia sprzęgania i degradacji wiązania podwójnego jako procesu tandemowego, choć nie przyniosły pozytywnych wyników w zakresie realizacji wariantu „one-pot”, stanowią ważny wkład w rozumienie i optymalizację procesów syntetycznych. Zaproponowana procedura filtracyjna, jako metoda oczyszczania pośrednich produktów sprzęgania, pokazuje kreatywność autorki w rozwiązywaniu problemów syntetycznych.

Ostatni etap funkcjonalizacji badań Autorki, skupia się na hydrokarboksylowaniu 2-podstawionych alliloamin w syntezie γ -aminokwasów. Wprowadzenie zmian w strukturze stosowanych substratów, mających na celu uniknięcie tworzenia mieszaniny diastero- i regioizomerów, jest logicznym i przemyślanym krokiem. Decyzja o użyciu alliloamin z dipodstawionym wiązaniem podwójnym do zapewnienia regioselektywności i eliminacji problemu diastereoizomerii pokazuje zrozumienie zagadnień stereochemii. Próby przegrupowania [3,3]-sigmatropowego dla 2° alkoholi α -bromoallilowych oraz dalsze modyfikacje prowadzące do otrzymania serii 1° α -bromoamin allilowych dowodzą zarówno kreatywności, jak i zdolności Autorki do rozwiązywania problemów napotkanych w trakcie badań. W szczególności interesujące jest zastosowanie reakcji sprzęgania Suzukiego do modyfikacji elektronowego charakteru cząsteczki, co było odpowiedzią na problemy związane z obniżoną gęstością elektronową spowodowaną obecnością atomu bromu. Badania nad hydrokarboksylowaniem alliloamin, szczególnie z zastosowaniem soli kwasu mrówkowego w warunkach fotokatalitycznych, są istotnym wkładem w rozwój tej metody. Wybór mesny jako skutecznego reagenta HAT, który zwiększa wydajność reakcji do 89%, jest istotnie ciekawą uwagą. Jednakże, napotkane trudności w wydzieleniu produktów reakcji, ze względu na dobrą rozpuszczalność wolnych aminokwasów w DMSO, ukazują wyzwania związane z realizacją tej metody. Wyniki uzyskane w serii eksperymentów z różnie N-zabezpieczonymi alliloaminami, jak przedstawiono na schemacie 95, są obiecujące. Reakcje przebiegały efektywnie dla różnych pochodnych alliloamin, w tym karbaminianów, amidów i pochodnych mocznikowych, co wskazuje na uniwersalność metody. Szczególnie interesujące są wyniki uzyskane dla związków 166b, c i 166d, gdzie istniała potencjalna możliwość niepożądanych reakcji bocznych związanych z tworzeniem stabilizowanych rodników.



Finalna część rozprawy doktorskiej koncentruje się na syntezie substancji bioaktywnych, takich jak potencjalne inhibitory α 1-antytrypsyny, wykorzystując opracowane wcześniej procedury syntetyczne. Przeprowadzenie syntez aminoketonów jako prekursorów związków GSK-425 i GSK-716 wydaje się być zgodne z zaplanowanymi celami badawczymi. Autorka opisuje różne etapy syntezy, począwszy od addycji odczynnika Grignarda do chiralnej (RS)-N-sulfinylo iminy, aż do reakcji sprzęgania Suzukiego i ozonolizy. Uzyskanie chiralnych α -bromo alliloamin i ich dalsze przekształcenie wskazuje na skuteczne zastosowanie tych metod. Jednakże, napotkane trudności związane z redukcją grupy karbonylowej do 1,2-aminoalkoholu, w tym problemy z diastereoselektywnością i izolacją produktów, pokazują wyzwania, z jakimi autorka musiała się zmierzyć. Dalsze prace nad syntezą baklofenu i fenibutu, wykorzystując serię przemian alkoholu 2-bromoallilowego, również zostały opisane. Przeprowadzenie serii reakcji, od sprzęgania Suzukiego do hydrokarboksylowania, ukazuje zastosowanie opracowanych metod w praktycznej syntezie. Podsumowując, przedstawiony fragment pracy wskazuje na zastosowanie opracowanych przez autorkę procedur syntetycznych w celu otrzymania wybranych substancji bioaktywnych. Mimo pewnych trudności i wyzwań, które autorka musiała przezwyciężyć, szczególnie w kontekście redukcji karbonylowej, praca ta pokazuje efektywne wykorzystanie różnorodnych metod syntetycznych.

Przy pisaniu pracy Doktorantka nie ustrzegła się uchybień edytorskich oraz sformułowań, które są niepoprawne lub zredagowane w sposób mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam niektóre z nich jak również uwagi do samej pracy:

- Pojawiające się dwa typy skrótów TCA-CNO i TCA-NCO, które jak miemam dotyczą tego samego, a więc izocyjanianu trichloroacetylou.
- W schemacie 70 występuje podział na a, b, c. Niestety nie znalazłem w tekście opisu dla punktów b i c. Co więcej w ścieżce c jest błąd w strukturze substratu.
- Doktorantka dokonała w niektórych miejscach dość nietypowego podziału rysunków względem tekstu jak w przypadku schematu 70. W moim przekonaniu nie jest to zbyt czytelne.
- Pewne zastrzeżenia budzi użycie słów metanolan cyny na stronie 81. Stosowany przez Doktorankę odczynnik w reakcji przegrupowania sigmatropowego był metanolan tributylowy.



- Strona 94, w schemacie 80 substrat ma oznaczenie 112a, natomiast w tekście ten karbaminian 2-bromoallilowy ma już oznaczenie 139.
- Podobny błąd występuje w odniesieniu do schematu 97. Chiralna α -bromo alliloamina na schemacie oznaczona jest numerem (S)-132. Podczas gdy, w opisie jest numer 173, którym docelowo jest produkt reakcji (S)-132 z 172.
- Schemat 78, reakcje z bromkiem izopropylu i cycloheksylu nie dawały oczekiwanych produktów reakcji. Ale użycie heterocyklicznych analogów, tj pochodnych tetrahydropiranu i piperydyny umożliwiły uzyskanie produktów sprzęgania. Co zdaniem Doktoranki może być przyczyną tego stanu rzeczy, poza oczywistym faktem obecności heteroatomu w cząsteczce.
- Zaproponowanie asymetrycznego wariantu dla procesu hydrokarboksylowania byłoby niezwykle ciekawe, dostęp do chiralnej puli γ -aminokwasów podniósł by walor użytkowy tej sekwencji przemian.

Naukowy wkład mgr Kobus-Bartoszewicz, choć skoncentrowany na jednym artykule opublikowanym w renomowanym czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis* o międzynarodowym zasięgu i wysokim współczynniku oddziaływania IF, wydaje się być skromny. Warto zauważyć, że niektóre wyniki przedstawione w rozprawie nie zostały jeszcze opublikowane. Mimo to, wysoki poziom naukowej rozprawy, skrupulatnie przygotowanej pod względem redakcyjnym, zasługuje na pozytywną ocenę, pomimo nielicznych błędów stylistycznych i edytorskich.

Podsumowując, wyrażam przekonanie, że przyjęty cel pracy został całkowicie zrealizowany, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny i w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną ocenianej dysertacji. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Przedstawiona do oceny praca doktorska mgr Dominki Kobus-Bartoszewicz spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w stosownej Ustawie, wobec czego przedkładam wniosek o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.