



Poznań, dnia 30 lipca 2021 roku

Recenzja pracy doktorskiej mgr Izabelli Węglarz

„Enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia wiązań węgiel–węgiel katalizowane kompleksami cynku”

Od czasu zaobserwowanej i opisanej przez Kane’a reakcji dimeryzacji acetonu (1838 r.) reakcja aldolowa stanowi jedną z najważniejszych metod tworzenia nowych wiązań węgiel–węgiel. Duża liczba wariantów, nierzadko optymalizowanych pod kątem specyficznych substratów, czyni z reakcji aldolowej nad wyraz użyteczne narzędzie chemii organicznej, zwłaszcza w syntezie związków pochodzenia naturalnego. Zastosowania, pierwotnie opracowanego dla reakcji Reformackiego, tzw. modelu Zimmermana-Traxlera stanu przejściowego pozwala na przewidywanie stereochemicznego kursu reakcji.

Ograniczenia reakcji aldolowej są związane chociażby z regioselektywnością generowania enolanu z niesymetrycznych ketonów o takim samym sposobie podstawienia obydwu atomów węgla znajdujących się w położeniach α względem grup karbonylowych. Opisane przez Storka redukcyjne tworzenie enolanów ze związków α,β -nienasyconych pozwala na regioselektywne otrzymywanie enolanów, niemożliwych z reguły do otrzymania w warunkach katalizy zasadowej bądź kwasowej. Powiązanie dwóch typów reakcji – addycji do wiązania podwójnego związku α,β -nienasyconego z następczą reakcją addycji do grupy karbonylowej daje przekształcenie nazywane reduktywną reakcją aldolową.

O ile reakcja aldolowa jest jedną z podstawowych metod tworzenia wiązań węgiel–węgiel, tak redukcja wiązań wielokrotnych węgiel–heteroatom jest jedną z najczęściej stosowanych metod otrzymywania związków typu alkoholi bądź amin. Jest to alternatywne podejście względem addycji odpowiednich elektrofilów do wiązań podwójnych węgiel–węgiel, znane i aplikowane w wielu wariantach i przy użyciu różnorodnych czynników redukujących, zaczynając od wciąż popularnego gazowego wodoru na elektronach pochodzących od rozpuszczonego w ciekłym amoniaku metalu

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

alkalicznego kończąc.

Tym dwóm zagadnieniom – asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej oraz asymetrycznej redukcji wiązań podwójnych węgiel-azot w cyklicznych iminach jest poświęcona praca doktorska mgr Izabelli Węglarz. Jakkolwiek te dwa przekształcenia wydają się odległe od siebie, to w przypadku omawianej pracy mają wspólny mianownik – zastosowanie kompleksów cynku jako chiralnych katalizatorów.

Recenzowana praca została wykonana pod kierunkiem prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, a badania były realizowane w ramach projektu OPUS, Narodowego Centrum Nauki: „Cynk zamiast metali szlachetnych: enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia wiązań węgiel-węgiel z zastosowaniem kompleksów cynku”, co tłumaczy wybór tematyki pracy i cynku jako katalizatora.

Do tej pory Pani mgr Izabella Węglarz jest współautorką trzech publikacji, wszystkich w bardzo wysoko notowanym czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis*. Dwie z nich dotyczą bezpośrednio tematyki doktoratu i obydwie zostały wyróżnione okładkami odpowiednich zeszytów. Dodatkowo, publikacja dotycząca reakcji redukcji (hydrosililowania) cyklicznych imin zyskała status VIP – *Very Important Publication*.

Doktorantka zdecydowała się przedstawić dysertację w formie klasycznej, co w mojej opinii było bardzo dobrą decyzją, gdyż pozwala łatwiej ocenić dokonania Autorki. Ta forma autoprezentacji dokonań doktorantów jest coraz rzadziej, niestety, spotykana, zastępowana komentarzem do zbioru prac, co było kiedyś zarezerwowane tylko dla osiągnięć habilitacyjnych. Cała dysertacja liczy niecałe 150 stron, co pozwala przypuszczać, że nie będzie to praca „przegadana” zawierająca dużo niepotrzebnych szczegółów. Jednakże w tym miejscu chciałbym nadmienić, że omówienie wyników własnych Autorki nie jest li tylko polską wersją już opublikowanych artykułów (co jest często spotykaną praktyką), ale bogatym opracowaniem pokazującym krok po kroku proces badawczy. Ze względu na formę dysertacja ma typowy podział na wstęp literaturowy, poprzedzony krótkim przedstawieniem celu pracy, omówienie badań własnych i część eksperymentalną wraz z bibliografią.

Cel pracy został zdefiniowany przez Autorkę jako opracowanie efektywnych układów katalitycznych bazujących na solach cynku do reduktywnej reakcji aldolowej i redukcji cyklicznych imin. Założeniem było opracowanie metody/metod pozwalających na łatwą kontrolę regio-, diastereo- i enancjoselektywności procesu, co w efekcie pozwoli na ich zastosowanie do syntezy bardziej złożonych związków o określonej aktywności biologicznej. Dodatkową przesłanką do podjęcia badań były względy ekonomiczne – sole cynku są dużo tańsze i łatwiej dostępne niż ich odpowiednie „szlachetne” odpowiedniki. Trzecim czynnikiem, który z założenia miał być wzięty pod uwagę przy opracowywaniu i optymalizacji warunków reakcji, to zastosowanie wodorosilanów jako czynników redukujących.

Od krótkiego wprowadzenia do reakcji redukcji z użyciem silanów (hydrosililowania) rozpoczęła Autorka część literaturową. Następnie omówione zostały β -hydroksyestry, ich synteza i późniejsze wykorzystanie, po czym następuje płynne przejście do omówienia reduktywnej reakcji aldolowej przebiegającej w obecności silanów jak i innych czynników redukujących. Autorka przedstawiła i pokrótce omówiła najważniejsze podejścia do syntezy tego typu związków, wskazując zarówno na zalety jak i wady każdego z nich. Wyraźnie wykazane zostały różnice w reaktywności α,β -nienasyconych aldehydów i ketonów – te pierwsze stanowią „trudne substraty” i jako takie o wiele większe wyzwanie syntetyczne. Ten, jak i następny fragment poświęcony reakcjom redukcji wiązania C=N w specyficznych substratach jakim są cykliczne iminy napisany został bardzo dobrze. Widoczne jest rozeznanie Autorki w tematyce, będącej w głównym nurcie zainteresowań współczesnej chemii organicznej. Świadczą o tym chociażby opublikowane ostatnio prace przeglądowe dotyczące reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej zarówno kompleksami metali jak i małymi cząsteczkami organicznymi. Trudno nie zgodzić się z Autorką, że w przeciwieństwie do innych reakcji wykorzystujących cynk, asymetryczna kataliza kompleksami cynku i użycie silanów jako czynników redukujących w reduktywnej reakcji aldolowej jest bardzo mało eksploatowanym wątkiem badań. Podobne wnioski można zresztą wyciągnąć z lektury fragmentu dotyczącego redukcji wiązań C=N w cyklicznych iminach. W literaturze przedmiotu opisanych jest stosunkowo duża liczba metod (niekoniecznie wykorzystujących cynk, czy w ogóle jon metalu), ale brak jest ogólnej (i taniej).

Po przeczytaniu tego fragmentu z uznaniem wyrażam się o udanym skrócie. Pewne niezręczności i lapsusy nie psują odbioru. To co razi stereochemika, a konsekwentnie pojawia się w całej pracy, to nagminne mylenie czystości optycznej z nadmiarem enancjomerycznym.

Omówienie badań własnych rozpoczęła Autorka od przypomnienia celu prowadzonych badań. Następnie, dla każdej z reakcji przedstawione są pewne przesłanki literaturowe, na których Autorka bazowała przed przystąpieniem do pracy. Pokazany jest, krok po kroku, proces optymalizacji warunków reakcji (wybór ligandów, źródła cynku, wodorosilanu, rozpuszczalnika, temperatury, itd.) czyli wszystko to co stanowi *core-curriculum* pracy katalityka. Ponowny detaliczny opis tegoż w recenzji wydaje się niepotrzebny, spróbuję podkreślić najważniejsze wnioski płynące z tej części pracy.

Autorka wykazała, że w reakcji akrylanu metylu z różnymi pochodnymi acetofenonu (lub związkami podobnymi) możliwe jest otrzymanie odpowiednich β -hydroksyestrów, charakteryzujących się obecnością trzeciorzędowej grupy hydroksylowej przy centrum stereogenicznym. Efektywnymi katalizatorami tych procesów okazały się kompleksy octanu cynku z drugorzędowymi aminami, pochodnymi 1,2-diamino-1,2-difenyloetanu. Inne badane ligandy *N*-donorowe, zarówno pochodne *trans*-1,2-diaminocykloheksanu jak i oksazolinowe, typu *box*, lub *pybox*, okazały się nieefektywne. Ta wersja reakcji prowadzi do mieszaniny, w której izomer *syn* występuje w przewadze.

Po optymalizacji warunków reakcji Autorka określiła zakres stosowalności opracowanej metody. Okazało się, że końcowe efekty (wydajność, nadmiar enancjomeryczny) są silnie zależne od budowy substratów. Akrylan metylu jest dobrym prekursorem jonu enolanowego, ale jego bardziej rozbudowane pochodne nie ulegają reakcji, lub dają produkty o niskim nadmiarze enancjomerycznym. Sposób podstawienia acetofenonu wydaje się kluczowy dla efektywności procesu. Tu, nie jest jasny dla mnie postulowany przez Autorkę wpływ czynników elektronowych na enancjoselektywność reakcji. Czy podstawnik ma wpływać na elektrofilowość karbonyłowego atomu węgla?

Substraty z pierścieniem aromatycznym zawierającym heteroatom okazały się dosyć chimerycznymi substratami. Pochodne furanu i tiofenu ulegały reakcji, co prowadziło do produktów, tym razem *anti*, z wydajnościami rzędu 60-70% i ponad 80% nadmiarami enancjomerycznymi, ale z pochodnych pirolu i pirydyny udało się uzyskać jedynie śladowe ilości produktów. Dodatkowo Autorka wykazała, że w warunkach opracowanych dla tej wersji reduktywnej reakcji aldolowej nie przebiega reduktywna reakcja Mannicha, ze względu na szybszą redukcję substratu iminowego.

Zwieńczeniem prac nad *anti*-selektywną reduktywną reakcją aldolową było ustalenie, na drodze korelacji chemicznych, konfiguracji absolutnej jednego z otrzymanych produktów. Obecnie tego typu korelacje są rzadko widywane w literaturze przedmiotu, zastąpione chociażby badaniami z użyciem (wspomaganej obliczeniami) spektroskopii dichroizmu kołowego, stąd tym większe uznanie dla Autorki.

O ile ligandy aminowe były skuteczne w *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej, tak kompleksy cynku z amidowymi pochodnymi 1,2-diamino-1,2-difenyloetanu i wybranych aminokwasów okazały się efektywnymi katalizatorami reakcji o przeciwnej stereoselektywności. Optymalizacja struktury katalizatora i warunków reakcji pozwoliła na wykorzystanie tej komplementarnej metody do syntezy izomerów *syn* odpowiednich β -hydroksyestrów. Otrzymywane izomery *syn* charakteryzowały się mniejszym nadmiarem enancjomerycznym niż ich odpowiednie diastereoizomery, podobne były też ograniczenia w stosowalności metody. Zgadzam się z Autorką, że „proponowana strategia może stanowić punkt wyjścia do kontynuacji badań mogących zapewnić poprawę enancjoselektywności opisanej reakcji z udziałem kompleksu $Zn(OAc)_2$,” ale problem, który jest równie ważny, a dotyczy większości nowych metod, to dosyć ograniczone spektrum substratów.

Druga część badań własnych mgr Węglarz poświęcona została katalizowanej cynkiem reakcji asymetrycznego hydrosililowania cyklicznych imin. W przeciwieństwie do imin acyklicznych, hydrosililowanie ich cyklicznych odpowiedników jest problemem nietrywialnym. Z drugiej strony, cykliczne, chiralne i optycznie czynne aminy są fragmentami i prekursorami wielu związków biologicznie aktywnych. Stąd, znalezienie metody umożliwiającej łatwe pozyskiwanie tego typu nieracemicznych amin jest dobrą przesłanką podjęcia badań.

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku reduktywnej reakcji aldolowej, badania zostały zapoczątkowane znalezieniem najbardziej perspektywicznego katalizatora, którym okazał się kompleks cynku ze znanym i dostępnym ProPhenolem, reduktora $((\text{EtO})_2\text{MeSiH})$ i optymalizacją warunków reakcji. Następnie Autorka wykorzystwała opracowane warunki do określenia zakresu stosowalności metody. Dla większości substratów, typu 5-arylo-3,4-dihydro-2*H*-pirolu, zarówno wydajności chemiczne jak i uzyskane nadmiary enancjomeryczne można określić jako wysokie lub bardzo wysokie. Co ciekawe, zwiększenie wielkości pierścienia zaledwie o jedną grupę $-\text{CH}_2-$ spowodowało, że reakcja wprawdzie przebiegała, ale otrzymywane z wysokimi wydajnościami chemicznymi produkty były bez wyjątku racematami.

Próba pokazania możliwości aplikacji opracowanej metody do otrzymywania prekursorów związków o aktywności biologicznej była synteza dwóch 2-arylopirolidyn, będących prekursorami leków larotrektybinu i atikaprantu. Jeden ze związków został otrzymany z wysoką wydajnością i wysokim nadmiarem enancjomerycznym (odpowiednio 93% i 94% ee), ale bardziej interesujący prekursor larotrektybinu charakteryzował się nadmiarem enancjomerycznym na poziomie 68%, później zwiększonym do 80% po rekrytalizacji z kwasem *D*-jabłkowym. Można stwierdzić, że postawiony cel został osiągnięty. Natomiast trudno mi ocenić, jaka będzie rzeczywista przydatność tej metody w syntezie prekursorów leków na skalę nie laboratoryjną.

Pytanie, które się nasuwa odnośnie obydwu procesów, to możliwości zwiększenia skali reakcji (standardowa skala to 0.5 mmol) i zastosowania czystego silanu jako medium reakcyjnego.

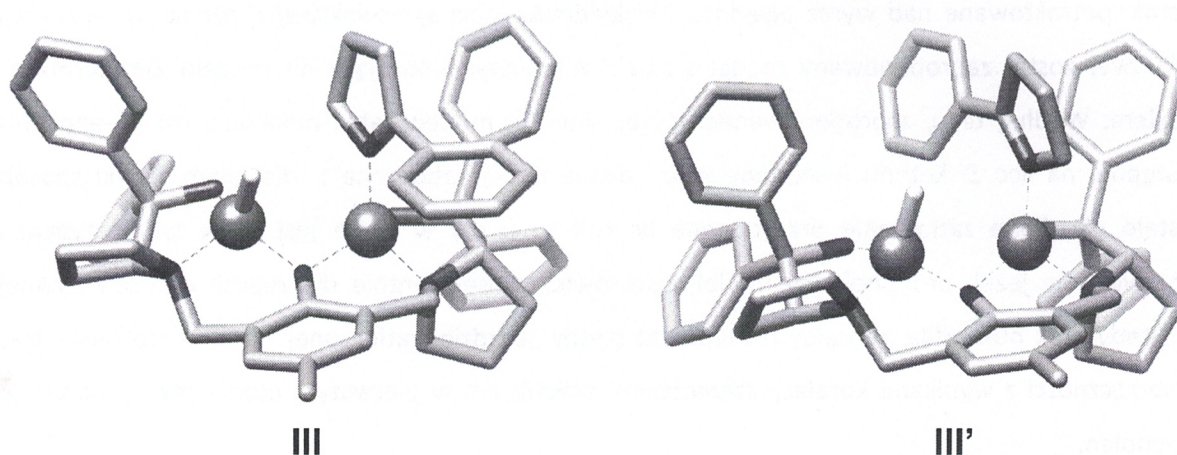
Każdy z fragmentów opisujących badania własne i poświęconych konkretnym reakcjom zakończony jest krótkimi rozważaniami mechanistycznymi. O ile części poświęcone optymalizacji warunków reakcji i ich aplikacjom są dobrze i wyczerpująco napisane, to rozważania mechanistyczne zostały potraktowane nad wyraz ogólnie. Przykładowo – dla *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej został zaproponowany model stanu przejściowego bazujący na modelu Zimmermana-Traxlera. Według tego, zaproponowanego przez Autorkę modelu, atak nukleofila (tu (*Z*)-enolanu) następuje na lico *Si* ketonu (określone jako „strona mniej zatłoczona”). Nie wiem w jaki sposób zostało określone zatłoczenie przestrzenne lic ketonu (i czy w ogóle jest to w tym przypadku możliwe), ale jeżeli proponowany model zastosować konsekwentnie dla reakcji *anti*-selektywnej to wtedy atak nukleofila musiałby nastąpić od strony „bardziej zatłoczonej” ketonu (co może stać w sprzeczności z wynikami korelacji stereochemicznych), lub w pierwszym etapie reakcji powstaje (*E*)-enolan.

W przypadku reakcji hydrosililowania imin, kwestia mechanizmu reakcji wydaje się prostsza. Autorka, bazując na wcześniejszych doniesieniach literaturowych, postuluje utworzenie z ProPhenolu i dietylocynku dwucentrowego kompleksu **I** (Schemat 73, strona 106). W tym kompleksie jeden z jonów cynku jest cztero- a drugi trójkoordynacyjny. Typowa liczba koordynacyjna dla kompleksów cynku to 4 lub 5, rzadziej 6, kompleksy o liczbie koordynacyjnej 3 są stosunkowo nieliczne.

Po przekształceniu kompleksu I w kompleks hydrydowy II i następczej koordynacji iminy do atomu cynku (kompleks III), obydwa jony cynku stają się czterokoordynacyjne. Według postulowanego mechanizmu struktura stanu podstawowego determinuje skład mieszaniny poreakcyjnej – a konkretnie stereoselektywność procesu. Tym samym energia stanu przejściowego reakcji prowadzącej do enancjomeru *R* aminy powinna być dużo niższa, niż energia stanu przejściowego (jak i wyjściowego kompleksu) reakcji prowadzącej do enancjomeru *S*.

Według zaproponowanego modelu stanu przejściowego położenie fragmentu iminowego w kompleksie III (Schemat 73) jest takie, że umożliwia przeniesienie jonu wodorkowego od jonu cynku na atom węgla lica *Si* iminy, co wiąże się ze skierowaniem grupy fenylowej iminy w stronę fragmentu aromatycznego (fenolowego) kompleksu i prowadzi w konsekwencji do produktu o konfiguracji *R*, co jest zgodne z danymi eksperymentalnymi. Odtworzenie kompleksu hydrydowego II i uwolnienie aminy następuje po reakcji z cząsteczką silanu (co się dzieje z resztą $(\text{EtO})_2\text{MeSi}$?).

Jednakże wyniki prostego (i bardzo zgrubnego, nadmieniam) modelowania molekularnego popartego obliczeniami energii na niezbyt wysokim poziomie teorii (B3LYP/LanL2DZ), które z ciekawości przeprowadziłem, pokazują, że dla struktury III ($E = -2573.384838$ Hartree) mogą występować niekorzystne oddziaływania steryczne pomiędzy grupą fenylową a protonami znajdującymi się w położeniu benzylovym kompleksu. W efekcie pierścień fenylowy skręca się względem pozostałego fragmentu iminy. Takich niekorzystnych oddziaływań nie będzie gdy imina zostanie obrócona o 180° , a pierścień fenylowy znajdzie się w luce pomiędzy dwoma fragmentami difenyloprolinolu. Ten ostatni kompleks (na rysunku poniżej oznaczony jako III') charakteryzuje się też niższą energią ($E = -2573.396221$ Hartree, $\Delta E_{\text{DFT}} \approx 7$ kcal mol $^{-1}$), ale redukcja skoordynowanej iminy prowadzi do aminy o przeciwnej konfiguracji absolutnej.



Zdaję sobie sprawę, że w większości przypadków tego typu rozważania mechanistyczne jak i odpowiednie modele stereochemiczne (o ile się w ogóle pojawiają) dopasowywane są do wyników eksperymentów. Tym niemniej w trakcie publicznej obrony oczekuję komentarza Autorki odnośnie postulowanych mechanizmów/modeli stereochemicznych reakcji (odpowiednie pliki .mol2 ze strukturami kompleksów III i III' dołączyłem do elektronicznej wersji recenzji).

Część trzecia pracy zawiera opis procedur eksperymentalnych i charakterystykę otrzymanych związków. Ten fragment przygotowany został bardzo rzetelnie, chociaż nie jest dla mnie jasny powód dla którego pojawiają się angielskie oznaczenia godzin (h) i mililitrów (mL). Warto też podać dla wszystkich substancji stałych temperatury topnienia (bez względu czy związek jest znany czy nie).

Podsumowując – Autorka wykazała się dobrą znajomością nowoczesnej chemii organicznej. Koncepcja i realizacja badań były dobrze przemyślane a ciekawa i perspektywiczna tematyka badań daje szansę na ich kontynuację w przyszłości i – czego życzę – praktyczne zastosowania. To czego ewidentnie (przynajmniej dla mnie) brakuje, to „postawienia kropki nad i” – czyli zaproponowania spójnych modeli stereochemicznych. Dodam tylko na marginesie, że większość eksperymentalistów podchodzi z zadziwiająco dużą rezerwą do tego typu dywagacji.

Stwierdzam, że oceniana praca spełnia warunki stawiane przez ustawę *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* oraz zawarte w dokumencie: „*Zasady postępowania w sprawie nadawania stopnia doktora w Instytucie Chemii Organicznej PAN*”, co upoważnia mnie do skierowania wniosku do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie mgr Izabelli Węglarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uwagi i pytania zamieściłem w treści recenzji.

Po wnikliwej analizie argumentów za i przeciw, biorąc pod uwagę zarówno tematykę, osiągnięte wyniki jak i sposób ich przedstawienia, wnioskuję o wyróżnienie pracy. Praca mgr Iwony Węglarz charakteryzuje się wysokim poziomem naukowym i bez wątpienia wnosi istotny wkład do rozwoju metod syntezy asymetrycznej. Autorka jest współautorką trzech publikacji w *Advanced Synthesis & Catalysis*. Oczywiście zasadnym jest kwestia czy to dużo czy mało? Zapewne byłby możliwy wzrost liczby, ale niekoniecznie jakości opublikowanych prac.

Praca mgr Izabelli Węglarz może być też potraktowana przez czytelnika jako próba odpowiedzi na pojawiające się w sposób naturalny pytanie, czy przy ogromnych osiągnięciach syntezy organicznej jest celowe szukanie nowych metod i warunków reakcji znanych w chemii od lat. I jak to zostało dowiedzione, te badania mają uzasadnienie a należy wziąć pod uwagę, że Autorka pracuje w obszarze, gdzie konkurencja jest dosyć znaczna.