



POLITECHNIKA GDAŃSKA

Gdańsk 01.10.2019.

Prof. dr hab. inż. Dariusz Witt
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska
Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk
tel: 58 347 1851
e-mail: dariusz.witt@pg.edu.pl

Recenzja

*rozprawy doktorskiej mgr Jacka Chrzanowskiego
pt.: „Nowe chiralne związki heteroorganiczne jako ligandy i/lub katalizatory organiczne:
otrzymywanie, badania strukturalne oraz wybrane zastosowania syntetyczne”*

*Promotor: Prof. dr hab. Józef Drabowicz
Promotor pomocniczy: Dr Dorota Krasowska*

Oceniana praca doktorska została wykonana w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi pod kierunkiem Prof. dr hab. Józefa Drabowicza oraz dr Doroty Krasowskiej. Przeprowadzone badania były finansowane w ramach grantu Maestro NCN 2012/06/A/ST5/00227, którego Doktorant był wykonawcą. Warto w tym miejscu dodać, że mgr Jacek Chrzanowski uzyskane wyniki prezentował w formie 12 posterów oraz 4 komunikatów ustnych na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Na wyróżnienie zasługuje również zgłoszenie patentowe (A1 (21) 411027) dotyczące „Sposobu rozdzielania racemicznych 1-(2 lub 3)-pirydyloetyloamin na enancjomery”.

Na dysertację doktorską składają się 3 oryginalne publikacje doświadczalne ściśle związane z tematyką rozprawy opublikowane w formie artykułów pełno tekstowych. Wszystkie publikacje ukazały się w czasopiśmie o obiegu międzynarodowym. Sumaryczny *Impact Factor* publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej wynosi 10.553 co daje średni wynik na pracę 3.518. Publikacje w *Tetrahedron* **2016**, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *Pure Appl. Chem.* **2018**, mieszczą się drugim kwartylu (Q2). Pozostały dorobek naukowy doktoranta obejmuje 4 prace przeglądowe oraz 3 publikacje eksperymentalne słabo związane z tematyką rozprawy doktorskiej. Sumaryczny *Impact Factor* publikacji stanowiących

dorobek naukowy doktoranta wynosi 22.074. To bardzo dobry wynik, dlatego nie dziwi, że Pan mgr Jacek Chrzanowski uzyskiwał stypendium dla najlepszych doktorantów CBMiM PAN w Łodzi w latach 2014/15, 2015/16 i 2016/17.

Strona redakcyjna opracowania doktorskiego jest bardzo dobra. Po spisie treści następuje prezentacja dorobku naukowego doktoranta, zakresu i celu pracy. Następnie zostają zaprezentowane trzy części rozprawy dotyczące ligandów/katalizatorów będących pochodnymi: i) tiomocznika, ii) ugrupowania sulfinylowego oraz iii) związków zawierających stereogeniczny atom fosforu. Każda z tych części obejmuje wprowadzenie oraz omówienie wyników badań własnych. Następnie zostaje zaprezentowane podsumowanie, część eksperymentalna (bardzo dobrze udokumentowana), spis literatury oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój organokatalizy. Istotą tego podejścia jest stosowanie małych cząsteczek organicznych jako katalizatorów reakcji. Takie związki mają przewagę nad katalizatorami metalicznymi ze względu na ich stabilność, odporność na wilgoć i powietrze. Bardzo często posiadają niską toksyczność lub są jej pozbawione. Dodatkowo, mogą być stosowane do szerokiego zakresu substratów. Stosowanie chiralnych organokatalizatorów umożliwia otrzymywanie enancjomerycznie czystych produktów będących związkami naturalnymi, lekami czy substratami do otrzymywania szerokiej gamy materiałów o zaplanowanych właściwościach. Z tego powodu tematyka podjęta przez Doktoranta mieści się w głównym nurcie badań prowadzonych obecnie w wiodących ośrodkach naukowych.

Pierwsza część rozprawy dotyczy otrzymywania enancjomerycznie czystej 1-(2-pirydylo)etyloaminy, 1-(3-pirydylo)etyloaminy oraz wykorzystania tych amin do otrzymywania pochodnych tiomocznika i weryfikacji katalitycznych właściwości tych związków w indukcji asymetrycznej na wybranych przykładach transformacji. Wstęp tej części obejmuje wprowadzenie do znanych w literaturze metod otrzymywania enancjomerów 1-(2-pirydylo)etyloaminy i 1-(3-pirydylo)etyloaminy oraz omówienie chiralnych pochodnych tiomocznika wykorzystanych w syntezie asymetrycznej. Część ta jest napisana zwięźle, rzeczowo i wyczerpująco. Dobór literatury wskazuje na biegłość i dogłębną znajomość tematyki przez doktoranta. W zasadzie potwierdza to aktywny udział Doktoranta w pisaniu i gromadzeniu literatury do opublikowanych przez Niego prac przeglądowych. W tym miejscu nie mogę powstrzymać się od drobnej dygresji. Czy rozważał Pan wykorzystanie pochodnych zawierających N,N-dimetylopirydynę? Pytanie to zrodziło się z prostego porównania pirydyny i DMAPu. DMAP jest bardziej zasadowy i nukleofilowy, w związku z tym

wykazuje dużo lepsze właściwości jako organokatalizator niż pirydyna. Dodatkowo można znaleźć informację (*Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1007–1016) o próbach wykorzystania tego typu pochodnych w asymetrycznej addycji dietylocynku do aldehydów.

Omówienie wyników badań własnych prezentuje pomyslnie i efektywnie otrzymywanie enancjomerycznie czystych 1-(2-pirydylo)etyloaminy i 1-(3-pirydylo)etyloaminy. Badania te zakończyły się zgłoszeniem patentowym. Natomiast, otrzymywanie symetrycznych pochodnych tiomocznika zawierających te aminy okazało się niemożliwe. Czy próbował Pan otrzymać izotiocyjaniany z azydków **35** i **39** w reakcji z CS₂ i PPh₃. Możliwe, że te związki byłyby mniej reaktywne i nie cyklizowały do **43** (szczególnie dla aminy **1**). Otrzymywanie niesymetrycznych pochodnych tiomocznika **45a-f** zakończyło się sukcesem. Niestety, właściwości tych organokatalizatorów okazały się mało zadowalające. Doktorant testował reakcję ZnEt₂ z benzaldehydem oraz kondensację acetonu z 4-nitrobenzaldehydem wobec pochodnych tiomocznika **45a-f**. Zarówno wydajności reakcji oraz nadmiary enancjomeryczne były niskie. Najlepszy *ee* 35% uzyskano dla kondensacji acetonu z 4-nitrobenzaldehydem. Musze przyznać, że byłem zawiedziony uzyskanymi rezultatami, ale taka jest chemia – nieprzewidywalna i zaskakująca, czasami negatywnie. Zgadzam się z Doktorantem, że znacznie lepsze wyniki można byłoby uzyskać stosując organokatalizator posiadający bardziej zasadowy atom azotu. Podobny wniosek można było wyciągnąć analizując pochodne tiomocznika umieszczone na schemacie 4 ze strony 6. Pomimo uzyskania mało zadowalających wyników, uważam, że przeprowadzone badania nie są zmarnowane. Uzyskana wiedza umożliwi opracowanie bardziej efektywnych organokatalizatorów będących pochodnymi tiomocznika.

Druga część prac badawczych przeprowadzonych przez Doktoranta dotyczyła otrzymywania pochodnych sulfotlenku **87**, którego otrzymywanie zostało zoptymalizowane. Pan mgr Jacek Chrzanowski otrzymał dwie grupy katalizatorów; jedna zawierała chiralny atom siarki i chiralny prolinol (**114a**, **114b**), druga natomiast jako źródło chiralności posiadała jedynie prolinol (**116a**, **116b**). Związki te przetestowano w reakcji addycji dietylocynku do benzaldehydu uzyskując dobre wydajności 74-88% oraz dobre *ee* 75-86%. Dlaczego w Tabeli 4 zabrakło katalizatora **116b**? Natomiast, kondensacja aldolowa acetonu z 4-nitrobenzaldehydem zachodziła z niższymi wydajnościami 40-44% ale nadmiary enancjomeryczne były wysokie 80-87%. Bardzo dobre wyniki uzyskano dla reakcji Mannicha (Schemat 49) gdzie wydajności były powyżej 90% a *ee* wahały się w granicach 89-96%. W tym miejscu nie mogę oprzeć się wrażeniu, że chiralny sulfotlenek właściwie nie był wymagany do uzyskania wysokich wydajności oraz *ee*. Stanowił natomiast znaczące

utrudnienie w otrzymywaniu katalizatorów **114a** i **114b**. Myślę, że z tego samego powodu dalsze badania reakcji Mannicha Doktorant przeprowadził ze związkiem **116a**. Wyniki zostały podsumowane w tabeli 7. Wysokie wydajności oraz nadmiary enancjomeryczne powyżej 94% nie stanowiły rzadkości. Natomiast nie mogę zgodzić się z Doktorantem, że nie mógł on zaproponować mechanizmu reakcji oraz budowy stanu przejściowego dla omawianej reakcji. Po prostu byłaby to hipoteza badawcza, która wymagałaby dalszych badań, ale ułatwiłaby zrozumienie indukcji asymetrycznej i dała wskazówki do zaplanowania dalszych eksperymentów. Chciałbym aby Doktorant jednak zaproponował taką hipotezę w trakcie publicznej prezentacji swojej rozprawy doktorskiej.

Ciekawym aspektem prowadzonych badań było otrzymanie *S*-tlenków tiazocyny **126a-h** oraz sprawdzenie ich aktywności katalitycznej w reakcji kondensacji aldolowej oraz reakcji Mannicha. Niestety zarówno wydajności jak i nadmiary enancjomeryczne okazały się niezadowalające.

Trzecia część prac badawczych przeprowadzonych przez Doktoranta dotyczyła otrzymywania pochodnych zawierających centrum stereogeniczne zlokalizowane na atomie fosforu. Wprowadzenie literaturowe do tej części jest rzeczowe i opiera się o aktualne publikacje. Natomiast omówienie wyników badań własnych obejmuje opracowanie sprzęgania krzyżowego chiralnego *t*-BuPhP(O)H z halogenkami aryłowymi wobec Pd(Ph₃)₄ i K₂CO₃ w toluenie. Reakcje te zachodziły z bardzo wysokimi wydajnościami oraz nadmiarami enancjomerycznymi. Związki **178p** i **178r** wykorzystano do otrzymania analogów katalizatorów Grubbsa-Hoveydy (**182-183**). Mam również pytanie, czy reakcja sprzęgania była możliwa gdy *t*-BuPh(S)H (siarczek fosfiny) był użyty jako substrat? Pytanie to ma związek z ewentualnym prostym przekształceniem odpowiedniego siarczku fosfiny w chiralną fosfinę, co nie było możliwe dla tlenków fosfin.

Doktorant otrzymał również chiralne aminofosfinotlenki **187a-e**, które zostały przetestowane w reakcji kondensacji acetonu z 4-nitrobenzaldehydem oraz reakcji dietylocynku z benzaldehydem. Niestety zarówno wydajności jak i nadmiary enancjomeryczne były bardzo niskie (<10-35%). Kolejna grupa ligandów anilido-aminowych **196a-e** została przetestowana w reakcji asymetrycznego przeniesienia wodoru (ATH). Związek **196e** tworzył kompleks z rutenem dając związek **197**, który okazał się bardzo aktywny w reakcji ATH dając odpowiedni produkt z wydajnością >90% oraz *ee* >95% (Schemat 80).

Otrzymane chiralne fosfinotlenki nie udało się przekształcić w chiralne fosfiny z zachowaniem chiralności substratów. W wyniku prowadzonych prac udało się Doktorantowi natomiast opracować dogodną stereospecyficzną metodę konwersji kompleksów boranów

fosfin do wolnych fosfin przy pomocy trimetylofosfiny. Temperatura wrzenia PMe_3 wynosi 38-40 °C czy w związku z tym praca nie była uciążliwa? Natomiast z punktu widzenia efektywności transformacji wydaje się to obecnie najłagodniejszy oraz skuteczny sposób otrzymywania fosfin z ich kompleksów z boranem. Procedura ta umożliwiła otrzymanie kompleksu **210**, który z powodu dużej podatności aminy **203** na utlenianie nie był łatwy do otrzymania inną metodą.

Wypełniając obowiązki i korzystając z przywileju recenzenta pragnę wspomnieć poniżej o pewnych nieścisłościach o charakterze redakcyjno-korektorskim jakie zanotowałem w trakcie lektury rozprawy doktorskiej.

- 1) Strona 10, „Autorzy przeprowadzili również eksperyment, w którym udowodnili, że obecność ugrupowania tiomocznikowego **11a** jest kluczowa do uzyskania wysokich enancjoselektywności w reakcji kondensacji aldolowej acetonu i 4-nitrobenzaldehydu **26a** (Schemat 10)”. Zarówno **11a** i **11b** posiadają ugrupowanie tiomocznika, ważniejsze było pozbawienie związku **11b** możliwości tworzenie wiązania wodorowego - zamiana H na Me na atomie azotu.
- 2) Strona 11, Schemat 10, znak plus przed związkiem **26a** nie jest potrzebny
- 3) Strona 34, „...oraz czystość optyczną otrzymanego alkoholu **92** (93-97% *ee*)”. Zgodnie ze schematem 37 alkohol ma numer **46**.
- 4) Strona 60, Schemat 63. Równowaga dla związków **149a** i **149b** jest przesunięta w przeciwnym kierunku niż na schemacie. Dominuje czterokoordynacyjny a nie trójkoordynacyjny związek fosforoorganiczny.
- 5) Strona 65, pomyłono numer tabeli. Powinien być 12.
- 6) Strona 85, „Pojąłem próby stereospecyficznej redukcji wiązania $\text{P}=\text{O}$...” Powinno być Podjąłem...
- 7) Strona 91 i dalej. Brak informacji jaki Pd/C został użyty 5 czy 10%?

Przedstawione powyżej uwagi dotyczące pewnych nieścisłości o charakterze redakcyjno-korektorskim nie mają wpływu na pozytywną całościową ocenę rozprawy. Jej lektura dowodzi, że postawione cele syntetyczne zostały w zmiennym stopniu zrealizowane a Doktorant jest chemikiem-organikiem zdolnym do rozwiązywania istotnych zadań obejmujących planowanie i wykonanie transformacji chemicznych. Moim zdaniem, za najważniejsze osiągnięcia Doktoranta należy uznać wyniki reakcji Mannicha wobec katalizatora **116b**, sprzęgania chiralnego fosfinotlenku **176** z halogenkami aryłowymi oraz opracowanie uwalniania chiralnych fosfin z ich kompleksu z boranem przy pomocy PMe_3 . W świetle tej oceny stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia wymogi

zwyczajowe oraz ustawowe stawiane pracom doktorskim i wnoszę do Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi wniosek o dopuszczenie rozprawy mgr Jacka Chrzanowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dariusz Witt