

Warszawa, 31 stycznia 2025 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Kariny Mroczyńskiej zatytułowanej
„N-Heterocykliczne karbeny jako katalizatory w stereoselektywnej syntezie heterocykli: strategię anulacji
i kaskadowych reakcji.”**

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Kariny Mroczyńskiej, dotycząca wykorzystania N-heterocyklicznych karbenów jako katalizatorów w stereoselektywnej syntezie heterocykli, została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, pod opieką dra hab. Zbigniewa Rafińskiego, profesora UMK. Organokataliza, a w szczególności badania nad reakcjami katalizowanymi za pomocą N-heterocyklicznych karbenów (NHC) stanowią wieloletnią tematykę badań zespołu prof. Zbigniewa Rafińskiego. Ostatnie dwie dekady przyniosły znaczący rozwój katalizy NHC, zarówno jeśli chodzi o metody syntezy soli NHC, jak i eksplorację rozmaitych transformacji, które mogą one promować. Pomimo znacznego zaawansowania tych badań, tematyka ta stanowi nadal jeden z kilku intensywnie rozwijanych obszarów współczesnej (organo)katalizy. Analiza danych literaturowych wskazuje, że obecnie szczególny nacisk kładzie się nie na opracowanie nowych struktur NHC, ale na poszerzaniu portfolio możliwych do syntezy złożonych struktur molekularnych. Taki cel przyświecał także, pracom badawczym Pani mgr inż. Mroczyńskiej, których celem było opracowanie warunków reakcyjnych dla czterech modelowych transformacji: (1) anulacji (3+3) pomiędzy aldehydami cynamonowymi i pochodną ditlenku [1,2]-tiazyny; (2) anulację (3+3) pomiędzy aldehydami cynamonowymi i pochodnymi izomerycznych ditlenków [1,2]-tiazyny; (3) anulację z udziałem pochodnych 2-aminotrifluoroacetofenonów oraz (4) transformację 2-aminotrifluoroacetofenonów do pochodnych dihydrochinoliny.

Przedłożona praca ma formę i układ klasyczny. Rozpoczyna się przedstawieniem celów i założeń prac badawczych. Następnie Pani Karina przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący katalizy NHC, oraz wykorzystania kationów azyloazoliowych, aby w końcu przejść do przybliżenia wiedzy odnośnie benzotiazyn i laktonów.

Część literaturowa jest dobrze skonstruowana i napisana. Pomimo, że kataliza NHC, jest obszernym działem organokatalizy, Doktorantce bardzo sprawnie udało się zawrzeć w części literaturowej najważniejsze informacje odnośnie struktury i reaktywności NHC oraz ich wykorzystania w generowaniu i dalszych transformacji soli acyloazoliowych. Zabrakło mi nieco więcej dyskusji odnośnie stereokontroli procesów katalizowanych za pomocą chiralnymi NHC, ze szczególnym naciskiem na przybliżenie modeli stereochemicznych tłumaczących przebieg indukowania asymetrii w produkcie.

Zamiast tego w części literaturowej można znaleźć sporo schematów kołowych szczegółowo prezentujących mechanizmy, a w zasadzie cykle katalityczne, transformacji z udziałem prekursorów NHC. Niestety ich analiza jest trudna z uwagi na daleko idące uproszczenia, skokowe przejścia obejmujące po kilka „transformacji”, brak informacji co do niektórych reagentów oraz niewłaściwe użycie „strzałek” w poszczególnych fragmentach schematu. Na przykład, na rys. 2.13 przedstawiono przebieg reakcji enalu z aldehydem w obecności soli NHC. Po pierwsze, na schemacie brakuje symbolu zasady niezbędnej do uzyskania karbenu z zaprezentowanej soli NHC, a strzałki powinny odpowiadać równowadze kwasowo-zasadowej. Transformacja struktury **I** do **II** jest nie do końca jasna. Chętnie zobaczyłbym ten mechanizm rozpisany szczegółowo wraz z prezentacją poszczególnych „przebiegów” elektronów oraz uściślenia źródła i sposobu przyłączenia/usunięcia proton(ów). Struktury **II** i **III** są tautomerami, a więc pomiędzy nimi powinna się znajdować odpowiednia strzałka oznaczająca równowagę tautomeryczną. To samo dotyczy struktur **IV** i **V**. Ponadto struktury **II/III** oraz **IV/V**, zgodnie z przyjętą konwencją, powinny znajdować się w nawiasie kwadratowym. Identyczne uwagi dotyczą cykli zaprezentowanego na rys. 2.17, 2.19, 2.23, 2.26, 2.29, 2.31, 3.34 i w zasadzie wszystkich kolejnych prezentujących tzw. „mechanizm” zarówno w części literaturowej jak i opisie badań własnych. Ponadto, nazywanie przejścia pomiędzy produktem Breslowa **I** a homoenolanem **II** (a także **III** do **IV** na rys. 2.19) przegrupowaniem jest nieprawidłowe. W każdym z przypadków jest to proces tautomerizacji.

W komentarzu do mechanizmu zaprezentowanego na rys. 2.26, pojawia się stwierdzenie, że transformacja struktury **II** do allenolu **III** jest „wewnętrzną reakcją redoks”. Proszę o szczegółowe rozpisanie mechanizmu tej transformacji, wraz z przedstawieniem „przepływu elektronów” oraz wskazanie utleniacza i reduktora w tym procesie. To samo stwierdzenie pojawia się później w dyskusji mechanizmów badanych przez Doktorantkę transformacji i tam również budzi moje wątpliwości, ale o tym za chwilę. Przy okazji, zaprezentowany na rys. 2.29 związek pośredni **III** ma niepoprawną strukturę.

W ostatnim podrozdziale części literaturowej Doktorantka postanowiła przybliżyć strukturę oraz przykłady zastosowań beznotiazyn. I tu od razu moją uwagę przykuły nieprawidłowości związane z nomenklaturą związków heterocyklicznych. W pierwszym zdaniu tego rozdziału czytamy, że „*Motyw cyklicznego sulfonamidu (tiazyny) połączonego z pierścieniem aromatycznym tworzy strukturę benzotiazynową*” (rys. 2.39). Nie jest to prawda, sulfamid nie ma nic wspólnego z tiazyną!!! Proszę o przedstawienie różnic pomiędzy nimi. Po drugie, nazwy dwóch pierwszych struktur przedstawionych na rys. 2.39 są tylko częściowo poprawne,



natomiast nazwa trzeciej jest błędna. Sam podpis 1,2-benzotiazyna lub 1,4-benzotiazyna nie definiuje bezpośrednio przypisanych im struktur, gdyż nie odróżnia ich od możliwych izomerów. *Nota bene*, wspomniana trzecia struktura to także 1,2-benzotiazyna. Proszę o podanie prawidłowych nazw dla przedstawionych benzoskondensowanych układów 1,n-tiazynowych (rys. 2.39) oraz ich izomerów o alternatywnym sposobie dokondensowania pierścienia benzenowego (szczególnie po wiązaniach b, c, d, e rdzenia nazwotwórczego) zgodnie obowiązującą nomenklaturą związków heterocyklicznych.

W trakcie czytania części literaturowej natknąłem się także na kilka dość niefortunnnych sformułowań i wyrażeń. Na przykład, na stronie 25 czytamy, iż „*Odpowiedni dobór substratu pozwala na przesunięcie miejsca zajścia reakcji z węgla karbonylowego w przypadku produktu pośredniego Breslowa na węgiel α (enolany) lub też β (homoenolany) w stosunku do grupy karbonylowej.*” Właściwszym byłoby zastąpienie wyrażenia „przesunięcie miejsce zajścia reakcji” na „zmianę przebiegu reakcji” lub „zmianę regioselektywności reakcji”, jak również dołączenie dwóch przecinków co istotnie poprawiłoby styl i logikę tego zdania. Ten sam niefortunny termin „zajście” pojawia się również na str. 80. Ponadto, występujące także na str. 25 tłumaczenie angielskiego terminu „extended Breslow intermediate” jako „przedłużone produkty Breslowa” nie wydaje mi się trafnym. Właściwszym powinno być tłumaczenie tego terminu jako „rozszerzone (pół)produkty Breslowa” co dużo bardziej odpowiada faktowi rozszerzenia układu winylowego.

Z kolei na stronie 22, Doktorantka pisze, iż „*W tej reakcji możliwa jest synteza zarówno 5-członowego laktonu, jak i 6-członowego laktamu, w zależności od warunków reakcji sprzyjających protonacji powstałego w pierwszym etapie homoenolanu.*” W tym zdaniu, podobnie jak i w innym na stronie 24, pojawia się termin „protonacja”, który nie istnieje w polskiej terminologii chemicznej. Oczywiście poprawnym określeniem procesu przyłączenia protonu jest „protonowanie”. Analogicznie, nie mówimy o epoksydacji, aminacji, halogenacji, tionacji itd., tylko, kolejno, o epoksydowaniu, aminowaniu, halogenowaniu, tionyłowaniu itd. Wymienione błędne terminy są nieprawidłowymi bezpośrednimi spolszczeniami angielskich terminów.

Kolejny rozdział zawiera opis i dyskusję wyników prowadzonych przez Panią Karinę prac badawczych. Ufam, że rzeczywiście są to prace wykonane przez nią samą, choć w tekście są one opisywane w formie bezosobowej. Dlaczego?! Tu właśnie trzeba się chwalić co się zrobiło samemu, własnymi rękami, własną głową i jasno o tym mówić/pisać w pierwszej osobie. Zwłaszcza, że ostatnia część rozprawy, w której zebrano procedury eksperymentalne, jasno wskazuje na ogrom włożonej pracy!

Realizację swoich badań Pani Karina rozpoczęła od optymalizacji warunków reakcji anulacji pomiędzy pochodną benzo[c][1,2]-tiazyny a 3-fenylprop-2-yn-1-olem katalizowanej solą NHC. Prace optymalizacyjne obejmowały między innymi dobór soli NHC, zasady, rozpuszczalnika oraz analizę ich wpływu na wydajność tworzenia modelowego produktu **2** oraz jego czystość enancjomeryczną. W podsumowaniu tej części badań Doktorantka stwierdziła, że „*zamiana podstawnika mezytylowego na perfluorowany pierścień fenylowy (NHC **B**) doprowadziła do znacznego spadku zarówno wydajności, jak i selektywności enancjomerycznej, co sugeruje, że struktura podstawników ma kluczowy wpływ na stereochemiczny przebieg reakcji.*” W mojej opinii jest to nazbyt daleko idący wniosek. Wspomniane grupy diametralnie różnią się zarówno pod względem sterycznym jak i elektronowym, przy czym należy sądzić, że ten pierwszy będzie kluczowy dla indukcji asymetrycznej, a ten drugi dla reaktywności powstającego karbenu. Dodatkowo różnią się także przeciwionem, co może mieć istotny wpływ na ich rozpuszczalność w toluenie, będącym optymalnym medium reakcyjnym. Wydaje mi się, że aby dokonać oceny wpływu tegoż podstawnika należałoby przeprowadzić modelową reakcję z udziałem prekursora NHC z niepodstawionym pierścieniem fenylowym a następnie porównać uzyskane wydajności i nadmiary enancjomeryczne z tymi otrzymanymi dla reakcji z NHC **A** i NHC **B**. Dopiero takie podejście dałoby możliwość wyciągnięcia wniosków odnośnie zależności struktura/reaktywność dla rozpatrywanych prekursorów NHC na skutek rozdzielania czynnika sterycznego (Ph vs. Mes) od elektronowego (Ph vs. C₆F₅). Swoją drogą chętnie usłyszałbym od Pani Kariny jej sugestie i przypuszczenia na temat ewentualnej przyczyny zaobserwowanego spadku efektywności procesu anulacji w przypadku reakcji prowadzonej w obecności prekursora NHC **B**.

Komentując rezultaty eksperymentów zawarte w tabeli 3.1, Doktorantka stwierdziła, że „*[...] pozostałe prekursory (NHC **C-F**) [...] nie wykazały poprawy reaktywności, dlatego też do dalszych etapów użyto karbenu opartego na strukturze aminoindalonu (NHC **A**)*”. Jednakże, z przedstawionych danych wynika, że w przypadku użycia prekursora NHC **C** efektywność tworzenia modelowej pochodnej 1,2-tiazyny była wyższa i wynosiła 59% (dla NHC **A** 51%) przy nieznacznie obniżonym poziomie enancjoselektywności (88% dla **C** i 90% dla **A**). Dlaczego ten związek został wykluczony z dalszych etapów prac optymalizacyjnych? Chciałbym także usłyszeć Pani opinię odnośnie przyczyny zwiększenia wydajności i enancjoselektywności modelowej reakcji z udziałem prekursora NHC **A**, gdy jego ilość została zmniejszona z 20% do 10% mol.

Czy dla wszystkich przedstawionych w tabeli 3.1 prekursorów NHC, kierunek indukcji asymetrycznej był taki sam? Na przykład sole NHC **E** i **F** można uznać za struktury pseudoenancjomeryczne, co powinno skutkować przeciwnym kierunkiem indukcji asymetrycznej. Proszę o komentarz.

W kilku miejscach odnotowałem zamienne stosowanie terminów „anulacja” i „cyklizacja” Na przykład na str. 77, gdzie czytamy, że „*próba przeprowadzenia reakcji bez udziału rozpuszczalnika, z wykorzystaniem DIPEA jako zasady (wiersz 7), zakończyła się niepowodzeniem – nie zaobserwowano powstawania oczekiwanego produktu cyklizacji.*” Poprawnym stwierdzeniem powinno być, że



nie zaobserwowano powstania produktu cyklicznego lub produktu anulacji. Cyklizacja, anulacja, anelacja, czy cykloaddycja, których wspólnym mianownikiem jest tworzenie cyklicznego produktu, to różne transformacje, których nazw nie można stosować zamiennie. Prosiłbym o wskazanie różnic pomiędzy nimi. Przy okazji, w przytoczonym zdaniu, Pani Karina stwierdziła, że w opisanych warunkach bezrozpuszczalnikowych reakcja nie przebiegała. Biorąc pod uwagę, że jedyne ciekłe komponenty to zasada (tu DIPEA) użyta w ilości 30 mol% oraz ynal (0,2 mmol), natomiast substrat **1** oraz prekursor **A** 10 % mol, są ciałami stałymi, to zaobserwowany brak tworzenia oczekiwanego produktu raczej nie dziwi, jeśli przyjąć potencjalnie znikomą rozpuszczalność soli NHC. W jaki sposób (technicznie) został wykonany ten eksperyment?

Chciałbym również zwrócić uwagę na szereg błędów logicznych, które kilkakrotnie pojawiają się w pracy, a które niezmiernie utrudniają analizę prezentowanych wyników badań. Zwróćmy uwagę na następujący fragment tekstu ze str. 79: „Dalsze badania pokazują, iż podstawienie atomu azotu dużymi grupami benzyłowymi, mimo zawady sterycznej, także nie wpłynęło na enancjoselektywność reakcji (dot. Rys. 3.11). Można jednak zauważyć niewielką zależność wydajności reakcji od rodzaju podstawnika. Dla pochodnej benzyłowej **2c** otrzymano bardzo wysoki stopień konwersji substratu, jednak podstawienie benzyłu grupami metylowymi w produktach **2d** oraz **2e**, a także grupą trifluorometylową w produkcie **2f** poskutkowało już spadkiem wydajności reakcji. Z kolei wykorzystanie substratu **1g** z podstawnikiem 3,5-diMeObenzyłowym nie doprowadziło do otrzymania produktu **2g**.”

Pierwsza rzecz która się tu nasuwa, to brak na rys. 3.11 danych do których odnosi się Doktorantka, a mianowicie konwersji. Przedostatnie z przytoczonych zdań jest samo w sobie nielogiczne, bo pierwsza jego część dotyczy wpływu na konwersję (cecha substratu), natomiast druga dotyczy wydajności, a więc cechy związanej z produktem. Druga część tego samego zdania jest jeszcze bardziej myląca, bo w tym brzmieniu stwierdza, że modyfikacje struktury produktu wpływają na wydajność produktu, co oczywiście jest niemożliwe. Domniemam, że przyczyną braku logiki w tym i w kilku analogicznych zdaniach jest brak lub niepełne zrozumienie fundamentalnej różnicy pomiędzy terminami *konwersja* i *wydajność*, a w rezultacie ich zamienne stosowanie. Przy okazji, chętnie usłyszałbym Pani przemyślenia odnośnie niepowodzenia reakcji z udziałem substratu **1g**. Stwierdzenie o braku oczekiwanego produktu jest mało precyzyjne. Co to w zasadzie oznacza? Brak produktu, ale odzyskanie substratu? Brak produktu, przy jednoczesnej konwersji substratu na skutek innych transformacji? Inne obserwacje? I przede wszystkim komentarz, będący próbą wytłumaczenia innego przebiegu reakcji.

Większość związków przedstawionych na rys. 3.11 oraz 3.13 bazuje na substratach typu **1** bez dodatkowych podstawników w dokondensowanym pierścieniu fenyłowym (wyjątek związki **1h-j** zawierające halogen). Czy nie rozważała Pani wprowadzenie innych podstawników o charakterze donorowym lub akceptorowym w celu określenia ich wpływu wydajność reakcji?

Zgodnie z przedstawionymi przez Doktorantkę danymi, alifatyczne ynale cechowały się niższą reaktywnością i tworzyły produkty anulacji z niską indukcją asymetryczną, w przeciwieństwie do aryłowych ynali. Jak Pani sądzi, z czego mogą wynikać te różnice? Jestem ciekaw Pani opinii na temat potencjalnego rozwiązania, które mogłoby poprawić ich reaktywność?

Czy w rozpatrywanym procesie anulacji prowadzącym do produktów **2**, możliwym byłoby wykorzystanie ynali, w których pierścień aryłowy byłby zastąpiony pierścieniem heteroaryłowym?

Czy w rozpatrywanym procesie anulacji, możliwym jest użycie aryłowych ynali, posiadających grupy elektronoakceptorowe, na przykład estrową, nitrylową, sulfonową, nitrową itp? Nie znalazłem takich układów pośród przykładów, które zamieściła Pani na rys. 3.11 oraz 3.13, jeśli tak to byłoby to bardzo istotne rozszerzenie zakresu stosowalności Pani metody.

W badaniach nad modelem reakcyjnym A Pani Karina wykorzystała nieracemiczne prekursorzy NHC, co umożliwiło jej uzyskanie produktów anulacji z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Niestety próby uzyskania monokryształów tricyklicznych 1,2-benzo[e][1,2]-tiazyn (krystalizacja, kokrystalizacja) w celu ustalenia konfiguracji absolutnej technikami rentgenowskiej analizy strukturalnej nie powiodły się. Dopiero udało się tego dokonać w przypadku izomerycznego związku **14k**, nazwanego, o zgrozo, 2,2-ditlenkiem 2,1-benzotiazyny. Jak czytamy, na stronie 83, „ze względu na podobieństwo mechanizmów reakcji [przyp. w których powstają związki **2** i **14**] oraz zastosowanego katalizatora NHC, uznano, że stereochemia produktów uzyskanych w tej serii reakcji jest zgodna z tą strukturą”. O ile zgadzam się z pierwszą częścią tego stwierdzenia odnośnie mechanizmu obu reakcji, to zdecydowanie nie mogę się zgodzić z drugim stwierdzeniem, że użycie tego samego chiralnego katalizatora pozwala uznać, że dla obu serii związków **1** i **13** stereochemiczny przebieg reakcji, a tym samym konfiguracja absolutna powstającego centrum stereogenicznego w produktach **2** i **14** będą identyczne. W mojej opinii jest to zbyt karkołomne stwierdzenie, nie poparte twardymi dowodami. Proszę zauważyć, iż strukturalna różnica w strukturze substratów **1** i **13** polegająca na różnym ułożeniu grupy sulfamidowej w ich strukturze, którą Doktorantka w ten sposób uznała za pomijalną, zdecydowanie nie jest trywialna. Po pierwsze jest to zmiana bezpośrednio przy atomie, który uczestniczy w tworzeniu nowego wiązania, oraz blisko generowanego centrum stereogenicznego. Po drugie, grupy -SO₂- oraz -NR- różnią się zarówno sterycznie jak i elektronowo, co może mieć niebagatelne znaczenie na przestrzenne ułożenie reagentów, dodatkowe interakcje oraz preferencje konformacyjne stanów przejściowych, determinujące stereochemiczny przebieg omawianego tu procesu addycji enolu do α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego. Moje wątpliwości idą jeszcze dalej; związki **2a** i **2c** różnią się zaledwie rodzajem podstawnika na atomie azotu, w



pierwszym jest to grupa Me w drugim Bn. W obu przypadkach enancjoselektywność jest taka sama i wynosi 94%. Jednakże, mając na uwadze rozmiary obu grup, czy mamy tu do czynienia z tą samą konfiguracją absolutną powstającego centrum stereogenicznego? Dane z analizy HPLC dają tu jedynie obraz ilościowy, nie dostarczają jednak kluczowej informacji jakościowej, która mogła by potwierdzić identyczny kierunek indukcji asymetrycznej. Wobec braku możliwości wykonania analizy rentgenostrukturalnej, takim dowodem byłby znak skręcalności właściwej obu związków lub kształt widm dichroizmu kołowego. Co więcej, za istotny mankament tej części pracy jak i kolejnych uważam brak jakiegokolwiek propozycji i dyskusji modelu stereochemicznego (poza mechanizmem), który w sposób racjonalny tłumaczyłby stereochemiczny przebieg procesu anulacji. W mojej opinii, te dwa elementy: absolutna pewność co do przypisania konfiguracji absolutnej (dla każdej serii substratów osobno) oraz model stereochemiczny (wspomagany obliczeniami kwantowo-mechanicznymi) stanowią podstawę w przypadku badań nad procesami enancjoselektywnymi.

W kolejnej części swoich badań Pani Karina skupiła się na reakcjach anulacji z udziałem wspomnianych przed chwilą benzo[1,2]-tiazyn **13**. Podobnie jak wcześniej, prace rozpoczęła od optymalizacji warunków reakcji, przy czym wykorzystwała tu już wiedzę zdobytą w trakcie analogicznych prac wiązanych z modelem badań A. Niestety, modelowe reakcje z udziałem katalizatora NHC **A**, optymalnego dla reakcji modelowej typu A, nie pozwalał na uzyskanie satysfakcjonujących rezultatów dla analogicznej reakcji z udziałem izomerycznej tiazyny **13** (model B). W toku prac Doktorantka wykazała, że modyfikacja struktury soli NHC **A**, poprzez wprowadzenie grupy nitrowej i wymianę przeciwjonu z chlorku na bardziej lipofilowy tetrafluoroboran, wraz ze zmianą rozpuszczalnika z toluenu na ksylen, umożliwia znaczącą poprawę efektywności procesu, dzięki czemu modelowy produkt **18** uzyskała z 94% wydajnością i 94% czystością enancjomeryczną. Niestety, Pani Karina nie zamieściła w tekście żadnego opisu wyjaśniającego skąd pomysł modyfikacji struktury soli NHC się wziął. Dlaczego wybrała konkretnie grupę nitrową i „umieściła” ją akurat w tej szczególnej pozycji pierścienia aminoindanolowego. To samo dotyczy drugiego analogu soli NHC **A**, a mianowicie soli **J** zawierającej atom bromu. Niezaspokojenie mojej naukowej ciekawości dodatkowo podsycał brak jakiegokolwiek próby czy spekulacji ze strony Pani Kariny by wyjaśnić przyczyny tak znaczącego wzrost wydajności modelowego produktu z 76% do aż 98-99%, na skutek wprowadzenia wspomnianych grup do struktury soli NHC. Jeszcze bardziej frapująca jest obserwacja, że wprowadzenie grupy nitrowej do struktury soli **A** fenomenalnie zwiększyło enancjoselektywność procesu z 55% do 94%! Dość zaskakującym jest zaobserwowanie przez Panią Karinę obniżenia czystości enancjomerycznej produktu z 94% do 90%, na skutek zmniejszenie ilości soli NHC z 10 % mol do 5 % mol. Oczywistym jest obniżenie wydajności produktu w takiej sytuacji, jednak czy ma Pani sugestie co mogło być tego przyczyną? Czy był to wynik powtarzalny?

Z uwagi na nietrwałość pierścienia laktonowego w produktach typu **14**, Pani Karina postanowiła zmodyfikować powyższy proces, nie wydzielać laktonów **14**, tylko poddać je bezpośrednio reakcji z odczynnikami nukleofilowym oraz chlorkiem siliowym uzyskując tym samym produkty typu **18**. Związki te powstawały z dobrymi wydajnościami i wysoką czystością enancjomeryczną. W przypadku produktu **18b**, udało się uzyskać monokryształy, dla których wykonano analizę rentgenostrukturalną, w celu potwierdzenia konfiguracji absolutnej produktu. Na tej podstawie przypisano konfigurację pozostałym związkom z tej serii. Niestety, o ile takie działanie może być słuszne związków typu **18** uzyskanych z aldehydów typu cynamonowego, to nie mogę się zgodzić z postulowaniem identycznego przebiegu stereochemicznego w przypadku transformacji z udziałem „alifatycznych” enali. Mogą, ale równie dobrze nie muszą. To, że mamy do czynienia z tą samą reakcją nie jest gwarantem identycznej stereochemii procesu, wszak wpływy steryczne i stereoelektronowe grup arylowych i podstawników alkilowych są zgoła różne. Dlatego też, w przypadku związków **18m-18p**, bez twardych dowodów analitycznych (skręcalność właściwa, widma dichroizmu kołowego), byłbym raczej ostrożny z założeniem identycznej konfiguracji absolutnej jak w przypadku związków **18a-18l**, nawet jeśli, zgodnie z danymi HPLC, dominującym enancjomerem dla związków **18a-k** jest ten mniej polarny. *Nota bene*, związek **18l**, jedyny przykład w którym Pani Karina użyła analu z pierścieniem heterocyklicznym (furylowym), łamie tę zależność. W tym przypadku, dominujący enancjomer jest bardziej polarny. Czy nadal mamy do czynienia z tą samą konfiguracją? A może obecność grupy heteroaromatycznej zmienia stereochemiczny przebieg reakcji? Jak już wspomniałem, analiza HPLC daje jedynie informacje ilościowe (chyba że dysponujemy wzorcem). Natomiast źródłem informacji jakościowych są pomiary skręcalności właściwej oraz widma dichroizmu kołowego.

Podobnie jak w przypadku reakcji modelowej A, także tutaj brakuje propozycji modelu stereochemicznego, który wskazywałby sposób indukowania asymetrii poprzez chiralny pomocnik NHC. Jest to kluczowe zwłaszcza ze względu na zaobserwowany wpływ grupy nitrowej w soli NHC na enancjoselektywność procesu. Doktorantka ograniczyła się jedynie do przedstawienia na rys. 3.34 mechanizmu tej transformacji. Swoją drogą, jak już wcześniej o tym pisałem, rysunek ten zawiera raczej model cyklu katalitycznego, a nie mechanizm procesu. Gdyby był to opis mechanizmu, to na przykład przejścia od struktury **I** do **II**, a następnie **III** byłyby szczegółowo rozpisane. W obecnej wybiórczej i skrótowej formie budzą szereg pytań i wątpliwości; na przykład przejście **I** do **II**, zgodnie z rys. 3.34 jest reakcją utleniania. Proszę o pełne rozpisanie cyklu katalitycznego prezentowanego na rys. 3.34 używając właściwych strzałek opisujących reakcję, proces równowagowy oraz równowagę tautomeryczną, jak również wskazanie, na którym etapie konieczny jest utleniacz i czemu on służy. Na koniec pragnę zwrócić



uwagę na dwa błędne sformułowania. Na stronie 98 czytamy: „Uzyskany produkt wykazywał wysoką wydajność i enancjoselektywność”. Niestety, produkt takich cech nie wykazywał i wykazywać nie może!!! Termin „triflat siliilowy” nie jest poprawną nazwą dla tego związku. Skoro w przypadku kwasów octowego, mrówkowego itd., ich pochodne nazywamy odpowiednio octanami, mrówczanami, to pochodne kwasu tryflowego należy mianować tryflanami.

W rozdziale 3.3 mgr inż. Mroczyńska omówiła rezultaty swoich badań nad syntezą fluorowanych γ -butyrolaktonów oraz δ -laktamów, których lektura zrodziła w mej głowie kilka pytań dotyczących optymalizacji warunków reakcji. Na stronie 109 czytamy, iż „analiza uzyskanych wyników wskazuje, że jedynie obecność grupy tosyłowej umożliwia uzyskanie produktu **20** z wysoką wydajnością i umiarkowaną stereoselektywnością. Choć efekt steryczny podstawników na grupie aminowej wydaje się nie mieć znaczącego wpływu na przebieg reakcji, zauważono pewną zależność związaną ze zwiększoną kwasowością protonu NH w podstawionych o-aminotryfluoroacetofenonach (**19**). Proton NH związany z grupą tosyłową charakteryzuje się najwyższą kwasowością w porównaniu do atomów wodoru w innych substratach **19**. Mimo tej obserwacji trudno jest jednoznacznie określić jego wpływ na mechanizm reakcji, ponieważ ten atom wodoru nie wydaje się uczestniczyć w procesie tworzenia laktonu. Interesujące jest również to, że w przypadku pochodnej tosyłowej, gdzie proton NH może najłatwiej ulegać oderwaniu, nie dochodzi do tworzenia sześcioczłonowego układu poprzez mechanizm protonowania homoenolanu do enolanu zgodnie z mechanizmem typu **C**, który prowadziłby do laktamu **21**.”

Czy aby na pewno? Zgodnie z zamieszczonymi w tabeli 3.8 danymi, wspomniana wysoka wydajność modelowego produktu była obserwowana nie tylko w przypadku substratu z grupą *N*-Ts, ale również pochodnej *N*-benzoilowej posiadającej grupę CF₃ w pozycji *para*. W obu przypadkach grupy te zwiększają kwasowość protonu grupy aminosulfonowej lub amidowej. Poza tym zwróćmy uwagę na pozycje 16 i 17 wspomnianej tabeli; w tych samych warunkach, w przypadku pochodnej *N*-benzoilowej Pani Karina nie zaobserwowała tworzenia produktu, natomiast, gdy fragment benzoilowy zawierała grupę CF₃, produkt już powstał i to z wydajnością 70%! W mojej opinii, te rezultaty wręcz dobitnie wskazują na wpływ podstawienia atomu azotu zwłaszcza przez grupy elektronoakceptorowe. Ponadto, obserwowany wpływ na wydajność reakcji nie musi być związany z łatwiejszym deprotonowaniem grupy amidowej, tylko z efektywniejszą aktywacją substratu, pochodnej trifluoroacetofenonu, na przykład poprzez zwiększenie elektrofilowości grupy karbonylowej na skutek tworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Wszak należy pamiętać, że reaktywność grupy karbonylowej trifluoroacetofenonów różni się znacząco od reaktywności standardowej grupy karbonylowej. Dodatkowo, grupy te mogą uczestniczyć w oddziaływaniach typu donor-akceptor aktywując lub dezaktywując poszczególne reagenty. W tym kontekście interesującym byłoby sprawdzenie jaki wpływ na wydajność produktu miałyby zastąpienie w substracie grupy tosyłowej, na grupę elektronoakceptorową, na przykład nosyłową, brosyłową, mosyłową lub mesyłową? Wydaje mi się, że dokładna analiza widm NMR substratów **19**, mogłaby dostarczyć istotnych informacji. Niestety, w części eksperymentalnej, zamieszczone zostały dane jedynie dla związku **19b**. I jeszcze druga myśl; wydajności reakcji z udziałem związków **19b** i **19h**, w obecności chiralnej soli NHC **A**, są zbliżone (odpowiednio 76% i 70%), jednak ich enancjoselektywność jest znacząco inna (57% vs. 17%). Jak powszechnie wiadomo, w przypadku asymetrycznej organokatalizy, istotny wpływ na wydajność, a przede wszystkim na stereoselektywność, mogą mieć wspomniane już dodatkowe oddziaływania typu wodorowego, oddziaływania π - π stacking, dipol-dipol itp. Niestety, analiza zebranych przez Doktorantkę danych jest robiona, niejako „na płasko”, jedynie poprzez pryzmat wydajności (ponownie mylonej z konwersją) oraz wartości liczbowej nadmiaru enancjomerycznego. Brakuje to spojrzenia na reakcję trójwymiarowo i zaproponowania modelu stereochemicznego, który tłumaczyłby stereochemiczny przebieg badanej reakcji oraz kierunek indukcji asymetrycznej, bez analizy możliwych dodatkowych efektów stabilizujących/destabilizujących stany przejściowe, trajektorie podejścia reagentów, zależności konformacyjne itd. Z mojego punktu widzenia, jak i doświadczenia w stereokontrolowanej syntezie organicznej jest to niewybaczalne zaniedbanie mocno obniżające wartość zgromadzonego materiału badawczego.

Na dość zaskakujący wynik natrafiłem analizując dane zawarte w tabeli 3.9 dotyczące wydajności i stereoselektywności modelowej reakcji w obecności soli NHC **E** i **F** pochodnych pinenu. Jak wskazuje rys. 3.39, związki te są enancjomerami, dlatego nie rozumiem dlaczego w tej samej reakcji, w obecności soli **E**, produkt powstaje z wyd. 72% i ma czystość enancjomeryczną 82% ee, podczas gdy w obecności enancjomerycznego katalizatora wydajność wyniosła zaledwie 23%, a nadmiar enancjomeryczny produktu 51%. Proszę o wyjaśnienie tego fenomenu. Ponownie, jak w przypadku dwóch wcześniej omawianych procesów, brak propozycji wyjaśniającej stereochemiczny przebieg procesu jest istotnym brakiem. Należy to podkreślić, że produkt tej reakcji posiada dwa centra stereogeniczne, co aż prosi się o podanie choćby sugestii odnośnie stereoróżnicowania odpowiedzialnego za wysoką indukcję asymetryczną oraz diastereoselektywność. Warto tu zwrócić uwagę na jeszcze jedną rzecz dotyczącą serii związków **20**; jak wskazują dane HPLC zawarte w części eksperymentalnej, w każdym przypadku poza jednym, dominujący enancjomer był eluowany jako pierwszy, co może być dowodem wystarczającym, choć nadal nie dającym 100% pewności, by stwierdzić, iż wszystkie związki tej serii mają jednakową konfigurację absolutną. Szkoda, że Doktorantka nie dokonała pomiaru skręcalności właściwej; ten sam znak kąta skręcenia rozwiąłyby wątpliwości.



W podsumowaniu tej części badań znajduje się zdanie: „*Reakcję cechuje wysoka selektywność i specyficzność, ponieważ proces annulacji przebiega wyłącznie według mechanizmu [3+2], bez tworzenia konkurencyjnych produktów cyklizacji typu [4+2]*”. Proszę o wyjaśnienie jaką selektywność ma Pani na myśli oraz na czym polega specyficzność badanej przez Panią transformacji.

Ostatnim zadaniem badawczym Pani Kariny była synteza β -laktonów **24** poprzez katalizowaną solą NHC reakcję trifluoroacetofenów z aldehydami typu cynamonowego. Choć proces zbliżony był do reakcji modelowej C, niemniej jednak koniecznym było dokonanie reoptymalizacji poprzednich warunków tak, aby zmaksymalizować wydajność tworzenia związku modelowego **24**. Ponadto istotnym było również zminimalizowanie tworzenia ubocznego produktu **25**. Jak pisze Doktorantka, udało się to osiągnąć „[...] modyfikując stosunek substratów (...), co pozwoliło (...) przesunąć równowagę reakcji w kierunku produktu **25** (...)”. Jaką równowagę ma Pani na myśli? Wszak związek **25** jest produktem następnej przemiany produktu **24**, na skutek dekarboksylacji promowanej kwasem, co zresztą zademonstrowała Pani w rozwinieciu pracy, wykazując że heksafluoropropanol jest doskonałym reagentem który umożliwia szybką dekarboksylację związku **24** do **25** zarówno w wariancie „step-by-step” jak i „one-pot”. Zakres stosowności badanej reakcji jest szeroki i nie ogranicza się jedynie do pochodnych trifluoroacetofenonów. Przykład związku **25i** świadczy o możliwości wykorzystania także difluoroacetofenonów. Chociaż produkty **24** i **25** uzyskano z wysoką enancjoselektywnością, to nie udało się Pani Karinie ustalić konfiguracji absolutnej dla dominującego izomeru. W przypadku syntezy związków **24**, Doktorantka odnotowała wysoką diastereoselektywność procesu (dr > 20:1). Interesuje mnie, czy możliwe jest określenie konfiguracji względnej atomów wodoru w pozycjach 2 i 3?

Na koniec, chciałbym zwrócić uwagę na bardzo dobrze przygotowaną część eksperymentalną zawierającą procedury syntetyczne oraz charakterystykę uzyskanych związków organicznych. Na szczególną uwagę zasługują komentarze do procedur syntetycznych, sygnalizujące problemy, modyfikacje oryginalnych procedur oraz dodatkowe rady istotne dla prawidłowego przeprowadzenia syntezy.

Podsumowując, przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską oceniam wysoko. Pomimo pewnych uchybień językowych i stylistycznych, jej lektura była interesującą „wycieczką” po procesach organokatalitycznych z udziałem chiralnych soli NHC. Obszerny materiał eksperymentalny wskazuje na ogrom włożonej przez Panią Karinę pracy nie tylko syntetycznej ale również analitycznej o czym świadczą choćby setki analiz HPLC. W mojej opinii, uzyskane przez Panią Karinę rezultaty stanowią istotny wkład w rozwój zarówno organokatalizy, jak i syntezy asymetrycznej. W tym miejscu pragnę jeszcze zwrócić uwagę na aktywność naukową Pani Kariny, czego wyrazem są dwa artykuły naukowe w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu (Adv. Synth. Catal., oraz Chem. Commun.), jak również jej udział w charakterze wykonawczynie w grantie finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki (grant Sonata Bis).

W moim przekonaniu, przedłożona rozprawa doktorska mgr inż. Kariny Mroczyńskiej spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) i w związku z powyższym rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu dopuszczenie mgr inż. Kariny Mroczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Sebastian Stecko
profesor nadzw. IChO PAN