

dr hab. Piotr Kwiatkowski

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych UW

ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
tel. 22 5526257, 22 5526258
e-mail: pkwiat@chem.uw.edu.pl

Warszawa, 28 lutego 2025 r.

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

Asymetryczna kataliza z udziałem N-heterocyklicznych karbenów stanowi bardzo ważny dział organokatalizy, a badania w tym obszarze prowadzone są z dużym powodzeniem już od dwóch dekad. Najczęściej w roli typowych organokatalizatorów stosuje się homochiralne aminy o różnej rzędowości, natomiast wprowadzenie N-heterocyklicznych karbenów otworzyło nowe możliwości w syntezie ważnych grup związków, których otrzymanie byłoby trudne lub niemożliwe z zastosowaniem innych wariantów katalizy. To podejście jest szczególnie atrakcyjne w procesach kaskadowych, prowadzących zazwyczaj do bardziej złożonych, cyklicznych układów molekularnych. Należy podkreślić, że kataliza N-heterocyklicznymi karbenami nadal stanowi bardzo ważny i aktualny kierunek badań o dużym potencjale, który wciąż pozwala odkrywać nowe rozwiązania i zastosowania w syntezie organicznej, ze szczególnym uwzględnieniem wariantu asymetrycznego.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Kariny Mroczyńskiej, zatytułowana „N-Heterocykliczne karbeny jako katalizatory w stereoselektywnej syntezie heterocykli: strategie annulacji i kaskadowych reakcji”, bardzo dobrze wpisuje się w przedstawioną powyżej ciekawą tematykę. Praca została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika pod kierownictwem prof. uczelni, dr hab. Zbigniewa Rafińskiego, czołowego specjalisty w Polsce w zakresie asymetrycznej organokatalizy z zastosowaniem N-heterocyklicznych karbenów. Doktorantka za główny cel postawiła sobie zbadanie i opracowanie nowych wariantów reakcji enalii, i w mniejszym stopniu ynalii, z ditlenkami 1,2-benzotiazyny i 2,1-benzotiazyny oraz pochodnymi *orto*-amino-trifluoroacetofenonu. Zastosowanie odpowiednich N-heterocyklicznych karbenów z uwzględnieniem koncepcji *non-umpolung* jak również *umpolung*, zakładało uzyskanie nowych chiralnych heterocyklicznych układów zawierających ważne motywy strukturalne w tym pierścienie sultamowe, laktonowe, dihydrochinolinowe, a także w części produktów grupę tfluorometylową. Taki wybór tematyki badawczej, jak i zdecydowanej większości modeli reakcyjnych/reagentów oraz prekursorów katalizatorów użytych przez Doktorantkę, uważam za jak najbardziej trafny i uzasadniony.

Wyniki badań przedstawione w recenzowanej rozprawie zostały opublikowane w ubiegłym roku w formie dwóch artykułów w bardzo dobrych czasopismach międzynarodowych: *Chem. Commun.* i *Adv. Synth. Catal.*, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Jest także

współautorką pracy przeglądowej dotyczącej katalizy NHC w *Materials* (2020) oraz około dziesięciu innych prac w czasopismach zagranicznych opublikowanych w latach 2013-2019 np. *J. Org. Chem.*, *Beilstein J. Org. Chem.*, *J. Phys. Chem.*, *J. Mol. Model.* Wyniki opisanych w dysertacji badań były także prezentowane przez Doktorantkę na trzech konferencjach międzynarodowych, oraz kilku ogólnopolskich, często w formie komunikatów ustnych.

Rozprawa ma układ typowy dla prac eksperymentalnych z zakresu nauk ścisłych i przyrodniczych. Główne rozdziały to 45-stronicowy przegląd literatury, badania własne, które zajmują około 60 stron, oraz część eksperymentalna (około 90 stron). Pracę kończy bibliografia zawierająca 116 pozycji.

W części literaturowej Autorka przedstawia stan wiedzy dotyczący wybranych zagadnień na temat N-heterocyklicznych karbenów i katalizy z ich udziałem, ze szczególnym uwzględnieniem aktywacji α,β -nienasyconych aldehydów z wytworzeniem stadium homoenolanu oraz kationu acyloazoliowego, a także z naciskiem na reakcje kaskadowe. Ten fragment rozdziału jest bardzo dobrym punktem odniesienia i wprowadzeniem do wykonanych przez Doktorantkę badań. Dalsza część dotyczy już zagadnień związanych z motywami strukturalnymi, które pojawiają się w pierwszej części pracy, to jest benzotiazyn. Przegląd literatury kończy krótki podrozdział zawierający w tytule „laktony”, jednak uwzględnia również laktamy oraz związki fluoroorganiczne, a szczególnie pochodne *orto*-aminotrifluoroacetofenonu. Lepiej byłoby wydzielić osobny podrozdział dotyczący związków fluoroorganicznych i szkoda, że Autorka nie przedyskutowała katalizowanej NHC reakcji trifluoroacetofenonu z aldehydem cynamonowym, zważywszy że taki typ reakcji był przedmiotem badań własnych w ramach tzw. modelu C. Reakcja ta opisana została w cytowanej pracy autorstwa Gloriusa [29], jak również w kilku innych niecytowanych publikacjach. Generalnie można stwierdzić, że jest to reakcja dla której nie ma opracowanych skutecznych warunków biorąc pod uwagę stereoselektywność procesu.

Pomijając powyższe uwagi, ten fragment rozprawy, pokazuje że Autorka bardzo dobrze orientuje się w tematyce katalizy z użyciem N-heterocyklicznych karbenów, a przedstawiona literatura została właściwie dobrana i uwzględnia wiele istotnych prac, a rozdział ten stanowi bardzo dobre wprowadzenie do badań własnych Autorki.

Badania własne zostały przedstawione jako cztery projekty tzw. modele A, B, C i D, z których dwa pierwsze dotyczą zastosowania w roli nukleofilu nowych cyklicznych ketonów zawierające ugrupowanie sulfonamidowe w pierścieniu sześcioczłonowym - ditlenków 1,2-benzotiazyny (A) i 2,1-benzotiazyny (B). W odpowiednich warunkach reagują one z kationami acyloazoliowymi, prowadząc do nowych chiralnych pochodnych z wysokimi wydajnościami i enancjoselektywnościami. Oba te projekty zostały już opublikowane w renomowanych czasopismach (*Chem. Commun.* i *Adv. Synth. Catal.*). Należy podkreślić, że już sama synteza sultamowych substratów (**1** i **13**) była wymagającym zadaniem, składającym się z co najmniej czterech etapów. Zaskoczyło mnie jednak, że antranilany metylu (**15**) były otrzymywane przez Autorkę z amidu a nie kwasu antranilowego.

W przypadku ditlenków 1,2-benzotiazyny (model A), Doktorantka odniosła sukces z użyciem ynali z podstawnikami aryłowymi. W wyniku tej reakcji, typu annuacji [3+3], generowane było jedno centrum stereogeniczne i tworzył się sześcioczłonowy pierścień laktonowy. Po optymalizacji reakcji modelowej, z zastosowaniem typowego katalizatora opartego na *cis*-1-amino-2-indanolu, uzyskała produkty trójcykliczne z bardzo dobrymi rezultatami (wydajność NMR - 95%, wydajność izolowana 76% oraz nadmiar enancjomeryczny 94%). W optymalnych warunkach użyto 10% mol katalizatora, lecz szkoda że nie został pokazany wynik z niższą jego zawartością (np. 5% mol). Poprzez modyfikację budowy

substratów otrzymane zostały 22 związki z dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Nasuwa się pytanie, czy rozważane było użycie enali z podstawnikami heteroaromatycznymi? Niewątpliwie takie przykłady generowałyby dużo większą różnorodność strukturalną produktów.

Na kolejnym etapie badań (model B) zastosowano izomeryczne sultamy **13**, wykazujące wyższą CH kwasowość. Tutaj jednak podejście stosowane wcześniej z użyciem aldehydu typu propargilowego zawiodło. Zakładany produkt uzyskano natomiast z użyciem aldehydu cynamonowego w obecności odpowiedniego utleniacza. W tym wypadku proces optymalizacji był bardziej wymagający i żmudny, ponieważ po wielu próbach nadmiary enancjomeryczne nie przekraczały 60%. Zastanawia mnie dlaczego nie testowano w tej reakcji klasycznego katalizatora **B** skoro proces jednak istotnie różni się od tzw. modelu A. Dopiero zastosowanie katalizatora aminoindanolowego z grupą nitrową pozwoliło przekroczyć 90% ee i uzyskać wysoką wydajność na podstawie NMR. Trudności pojawiły się podczas oczyszczania produktów z uwagi na częściowy ich rozkład na żelu krzemionkowym. Doktorantka poradziła sobie z tym problemem otwierając pierścień nietrwałego laktonu do estru metylowego i eteru silylowego enolu, co zapewniło wyższe izolowane wydajności. Łącznie Doktorantka uzyskała imponującą liczbę czterdziestu produktów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.

Kolejne projekty (model C i D) dotyczą reakcji pochodnych *orto*-amino-trifluoroacetofenonu z aldehydami cynamonowymi, natomiast różnią się zastosowanymi strategiami *umpolung* lub *non-umpolung* przebiegającymi odpowiednio przez homoenolan lub kation acyloazoliowy. Wspomniane *orto*-aminotrifluoroacetofenony pozyskane zostały w ramach współpracy z dr hab. Michałem Michalakiem. Wymagały one jednak wprowadzenia odpowiedniego zabezpieczenia na atomie azotu - najefektywniejsza okazała się grupa tosyłowa.

Według mnie ciekawsze są wyniki badań uzyskane w ramach modelu D, ale zanim do niego przejdę, kilka słów o rezultatach dotyczących modelu C. Doktorantka wykazała, że odpowiedni γ -butyrolakton zawierający dwa centra stereogeniczne, w tym jedno z grupą trifluorometylową, powstaje najefektywniej z *orto*-aminotrifluoroacetofenonu zawierającego grupę tosyłową na atomie azotu. Wstępne wyniki dla reakcji modelowej z aldehydem *p*-metoksycynamonowym dawały 76% wydajności i 57% ee, a po optymalizacji obejmującej zmianę katalizatora, udało się to poprawić do 82% i 84% ee. *orto*-Aminotrifluoroacetofenony z innymi podstawnikami w grupie aryłowej, pozwalały uzyskać nawet wyższe nadmiary enancjomeryczne oraz wysoką diastereo selektywność (zazwyczaj > 10:1). Bardzo ucieszył mnie otrzymany produkt **20y**, który powstał z enalu zawierającego podstawnik heteroaromatyczny (furyłowy). Z rysunku 3.41 wynika, że modelowy keton **19** z atomem chloru w pierścieniu, daje najniższy nadmiar enancjomeryczny (84% ee), dlatego w badaniu zakresu stosowności z użyciem różnych enali (rysunek 3.42), lepszym wyborem byłby keton np. z atomem wodoru zamiast chloru. Doktorantka uzyskała około 20 produktów, ale w sześciu przypadkach napotkała trudności przy określeniu nadmiaru enancjomerycznego, co niewątpliwie utrudniło finalizację kolejnej publikacji. W tych przypadkach można byłoby określić proporcje diastereoizomerów chociażby na podstawie widm ^{19}F NMR. Pięć wybranych γ -butyrolaktonów **20** zredukowała do dioli, a następnie w wyniku reakcji Mitsunobu, przekształciła wydajnie do ważnego układu benzazepiny.

Natomiast w kontekście projektu C, w części literaturowej pracy zabrakło mi analizy wyników analogicznych reakcji opisanych w literaturze pomiędzy np. niepodstawionym trifluoroacetofenonem a enalami, gdzie wciąż nie ma w pełni satysfakcjonujących rozwiązań. Produkty tego typu otrzymano również nieco inną metodą opisaną w *Nature Chem.* (2013, 5, 835–839), ale wyniki wciąż pozostawiają pewien niedosyt (niskie dr). Moim zdaniem, bardzo ciekawe byłoby porównanie ketonu **19b** z prostym trifluoroacetofenonem (PhCOCF_3) w

optymalnych warunkach opracowanych przez Doktorantkę. Pozwoliłoby to lepiej zrozumieć wpływ grupy *orto*-NHTos, która przecież nie bierze bezpośredniego udziału w reakcji, chociaż może mieć istotny wpływ na jej przebieg i stereoselektywność. Gdyby okazało się, że ketony bez podstawnika *orto*-NHTos działają równie skutecznie, to zdecydowanie rozszerzyłoby to zakres tej reakcji i podniosło znaczenie opracowanej metody.

Ostatni projekt (model D) dotyczy syntezy trifluorometylowych pochodnych dihydrochinoliny lub tetrahydrochinoliny, zawierającej dodatkowo β -lakton, gdzie obecność grupy aminowej w pozycji *orto*-trifluoroacetofenonu jest kluczowa dla powstania tego typu produktów. Wstępne wyniki wskazywały, że będzie to zadanie bardzo trudne. Jednak po optymalizacji Doktorantka była w stanie otrzymać modelowy β -lakton z wydajnością 71%, wysoką diastereoselektywnością i doskonałym nadmiarem enancjomerycznym (97%). Opracowała również warunki z dodatkiem heksafluoroizopropanolu, w których lakton rozpada się z wydzieleniem dwutlenku węgla i powstaje odpowiednia dihydrochinolina. W trakcie oczyszczania β -laktonów metodami chromatograficznymi pojawiły się trudności, gdyż zachodziła częściowa dekarboksylacja. Z tego względu, ostatecznie zdecydowano się na wariant z dodatkiem heksafluoroizopropanolu. Niewątpliwie wartościowe byłoby przekształcenie β -laktonu w stabilny układ, w którym zachowane byłyby wszystkie (trzy) centra stereogeniczne. Natomiast po dekarboksylacji, Autorka uzyskała 8 trifluorometylowych pochodnych dihydrochinoliny z doskonałymi enancjoselektywnościami. Patrząc przez pryzmat publikacji, projekt ten wymaga dalszego rozwinięcia, w tym określenia konfiguracji absolutnej produktów, ale jestem przekonany że powstanie z tego bardzo dobry artykuł. Może warto byłoby sprawdzić, jak zachowują się inne grupy niż tosylova w substracie trifluorometylowym, np. mesylova, która nie była stosowana w żadnym z modeli. W dysertacji deklarowana jest „publikacja w przygotowaniu”, ale zgromadzony materiał wskazuje raczej na dwa kolejne artykuły na bardzo dobrym poziomie. Zamieszczone powyżej uwagi i sugestie dotyczące projektów C i D, nie są typowymi zarzutami, a wskazówkami do rozważenia podczas przygotowywania publikacji.

Podsumowując badania własne Doktorantki, stwierdzam że zostały opisane w sposób klarowny i zwięzły, a w ich wyniku opracowane zostały efektywne enancjoselektywne metody syntezy ciekawych grup związków, zawierających ważne motywy strukturalne z punktu widzenia chemii biomedycznej, np. grupy sulfonamidowe, trifluorometylowe oraz różne heterocykle. Jestem pod wrażeniem uzyskanych wyników, wytrwałości Doktorantki podczas optymalizacji reakcji modelowych, umiejętności w rozwiązywaniu napotkanych trudności oraz ilości otrzymanych związków, z których zdecydowana większość nie była dotąd opisana w literaturze. Świadczy o tym obszerny rozdział 7 - charakterystyka produktów. Również procedury syntetyczne (Rozdział 6) zostały opisane w sposób klarowny i staranny, pozwalający bez wątpliwości odtworzyć eksperymenty. Reakcje enancjoselektywne były prowadzone najczęściej w skali 0,1 mmola, niekiedy 0,2 mmola, chociaż w niektórych przypadkach izolacje dotyczyły również 0,05 mmola, co pozwalało uzyskać już niewielkie ilości produktów. W przypadku określania izolowanych wydajności, jestem zwolennikiem stosowania nieco większych skal, co zapewnia lepszą dokładność, jak również daje większy komfort podczas przeprowadzania dalszych analiz, jak i potencjalnych badań biologicznych. Spojrzałem również do opublikowanych materiałów (supporting information) dotyczących projektów/modeli A i B – zawierają one dodatkowo skany widm NMR oraz chromatogramy HPLC, potwierdzające uzyskane nadmiary enancjomeryczne. Struktury wybranych związków oraz ich konfiguracje absolutne zostały potwierdzone metodami krystalograficznymi. Dane analityczne dotyczące projektów A i B nie budzą moich wątpliwości. Jedynie wkradła się pewna niekonsekwencja jeśli chodzi o widma ^{19}F NMR – nie zostały one uwzględnione dla niektórych związków z projektu A, np. dla **2f**, **2i**, **2m**, **2o**, **2t**. W części analitycznej związków nieopublikowanych (projekty C i D) są jeszcze braki dotyczące dokładnego pomiaru mas (HRMS, np.: **20a**, **20c**, **20e**, **20m**, **20n**, **20p**). W

kilku przypadkach brakuje również widm węglowych finalnych produktów, np.: **20f**, **23b**, **23c**, **24a**, **25d**, **25f**, **25h**. W przypadku **20w** podano tylko widmo ^{19}F NMR. W opisie widma ^{19}F NMR związków **20d** i **23d** podano tylko jeden sygnał fluorowy, mimo że zawierają grupę CF_3 i atom fluoru połączony z pierścieniem fenyłowym. Ponieważ uzyskano niemal czyste optycznie produkty, wartościowe byłoby również podanie skręcalności optycznych dla reprezentatywnych przykładów. Jestem przekonany, że zostanie to uzupełnione w czasie przygotowywana publikacji, jednak szkoda, że zabrakło tych danych analitycznych w dysertacji.

Pracę przeczytałem z dużym zainteresowaniem i uważam ją za bardzo wartościową. Od strony edytorskiej została przygotowana starannie i estetycznie, a na szczególne uznanie zasługuje wykonanie schematów. Dostrzegłem jednak pewne błędy lub nieprecyzyjne określenia w części literaturowej oraz w badaniach własnych, które nie mają istotnego wpływu na ogólną ocenę, a jedynie dowodzą, że recenzent starał się uważnie zapoznać z dysertacją. Niektóre z nich zostały wymienione poniżej:

Dotyczą np. niektórych mechanizmów reakcji:

- Rysunek 2.13 (str. 33) napisano „... pierwszym etapem jest wytworzenie produktu pośredniego Breslowa (**I-II**). Dopiero w kolejnym etapie następuje przegrupowanie do homoenolanu (**III**), ...”
Pomiędzy strukturami **II** i **III** nie zachodzi przegrupowanie; są to struktury rezonansowe (jak w cytowaniu nr 28), więc powinna być pomiędzy nimi strzałka z grotami z obu stron. Ta uwaga dotyczy również innych mechanizmów, np. na rys. 2.17, 2.19, gdzie **I** i **II** to analogiczne struktury rezonansowe. Także na rysunku 2.14, pomiędzy pierwszymi strukturami powinny być strzałki rezonansowe.
- Rysunek 2.23: struktura **IV** - zielona strzałka została skierowana do niewłaściwej grupy karbonylowej;
- Rysunek 2.29: struktura **III** zawiera błąd – nie powinno być wiązania podwójnego pomiędzy atomami węgla, gdzie jeden tworzy wiązanie z bromem, a na drugim zlokalizowany jest ładunek ujemny;
- Rysunek 3.18 – w strukturach **2a** i **2r** brak podwójnego wiązania pomiędzy pierścieniami heterocyklicznymi;
- Rysunek 3.46 (str. 117) - zawiera wątpliwą strukturę homoenolanu **II**. Przy okazji tego rysunku przedstawiającego mechanizm badanej reakcji enancjoselektywnej, warto byłoby uwzględnić w strukturach **III** i **IV** konfigurację absolutną powstałego centrum stereogenicznego. To samo dotyczy **III** i **IV** na rys. 3.19 i 3.34, gdzie znana jest konfiguracja absolutna powstającego produktu.
- Rysunki 3.10, 3.27, 3.28, 3.40, 3.50 i 3.51 przedstawiające opracowane optymalne warunki badanych reakcji modelowych byłyby pełniejsze, gdyby pod produktami podano uzyskane wyniki;
- Strona 100 - w zdaniu: „Wyjątkiem w tej serii był ... (**18ad**)” natomiast podane dla niego wyniki (42%, 88% ee) odpowiadają związkowi **18y** (rys. 3.30);
- Rysunek 3.44 - pojawia się zapis PhP_3 zamiast Ph_3P

Podsumowując, mgr inż. Karina Mroczyńska w swojej pracy doktorskiej podjęła się ambitnego zadania, które z powodzeniem zrealizowała przedstawiając w dysertacji obszernie badania dotyczące czterech spójnych projektów, opartych na katalizie z udziałem N-heterocyklicznych karbenów. Cel pracy i jej założenia zostały przedstawione dojrzałe i klarownie. Doktorantka zaprezentowała nowe efektywne rozwiązanie istotne w syntezie ważnych grup związków organicznych. Efektem badań było opracowanie skutecznych metod enancjoselektywnej syntezy nieopisanych wcześniej w literaturze, interesujących pochodnych o

względnie złożonej budowie, zawierających co najmniej jeden pierścień heterocykliczny, w tym motywy strukturalne obecne w wielu substancjach leczniczych. We wszystkich reakcjach Doktorantka uzyskała wysokie lub bardzo wysokie enancjoselektywności. Dwa projekty zostały zakończone i opublikowane w renomowanych międzynarodowych czasopismach.

Moje komentarze, wątpliwości oraz dostrzeżone braki i na ogół drobne błędy, nie mają istotnego wpływu na ocenę całości. Bardzo pozytywnie oceniam wartość naukową dysertacji i sposób przedstawienia wyników. Rozprawa jest przygotowana starannie od strony edytorskiej. Porusza aktualną tematykę i prezentuje nowe możliwości organokatalizy NHC w stereoselektywnej syntezie ciekawych związków o względnie złożonej strukturze i dużym potencjale dla chemii biomedycznej.

Uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska zawiera oryginalne rozwiązanie ważnego problemu naukowego i bez wątpienia spełnia wszystkie wymagania stawiane pracownikom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce o stopniach naukowych i tytule naukowym. Z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Pani mgr inż. Kariny Mroczynskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, z uwagi na szeroki zakres przeprowadzonych badań, ich jakość i dużą wartość naukową oraz fakt, że uzyskane wyniki zostały częściowo opublikowane w uznanych czasopismach, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Piotr Kwiatkowski