



UNIVERSITY
OF WARSAW

CeNT CENTRE
OF NEW
TECHNOLOGIES

Dr. hab. Marcin Kałek, prof. ucz.

Centrum Nowych Technologii, Uniwersytet Warszawski
Banacha 2C, 02-097 Warszawa

TEL.: +48 225543730, FAX: +48 225540801

E-MAIL: m.kalek@cent.uw.edu.pl, <http://lcsm-kalek.cent.uw.edu.pl>

Warszawa, 17 stycznia 2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr. Izabeli Barańskiej pt.: „Wykorzystanie nukleofilowej organokatalizy karbenowej (NHC) w stereoselektywnej syntezie wybranych związków heterocyklicznych”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod kierunkiem naukowym dr. hab. Zbigniewa Rafińskiego, prof. UMK. Z formalnego punktu widzenia rozprawa jest klasyczną pracą pisemną, jednak zdecydowana większość opisanych w niej wyników badań własnych Doktorantki jest zawarta w już opublikowanych w bardzo dobrych czasopismach czterech artykułach naukowych, w których jest ona zawsze pierwszą autorką. Wybór klasycznej formy rozprawy pozwolił na rozbudowanie jej o opis dodatkowych, jeszcze nie opublikowanych rezultatów (rozdział 4.4.3) oraz umieszczenie obszernych wstępów do poszczególnych podrozdziałów. Uważam to za bardzo dobrą decyzję, podnoszącą wartość rozprawy jako samodzielnego dzieła naukowego oraz umożliwiającą pełniejsze wykazanie się Kandydatki swoim imponującym dorobkiem oraz doskonałym zorientowaniem w podejmowanej tematyce badawczej. Głównym osiągnięciem naukowym, którego dotyczy rozprawa jest opracowanie nowych metod syntezy organicznej opartych o asymetryczną organokatalizę za pomocą N-heterocyklicznych karbenów (NHC). Praca doktorska została zrealizowana w ramach projektu SONATA BIS Narodowego Centrum Nauki, kierowanego przez Promotora.

Tytułem wstępu, rozwój metodologii syntezy stanowi jeden z najważniejszych obszarów badawczych w chemii organicznej. Poszerzenie zakresu dostępnych narzędzi do transformacji substancji nie tylko otwiera dostęp do nowych motywów molekularnych, niemożliwych do uzyskania wcześniej, ale pozwala również na prowadzenie syntezy w mniej szkodliwy dla środowiska i bardziej ekonomiczny sposób. Wprowadzenie do użytku nowych reakcji umożliwia często istotne skrócenie ścieżek syntetycznych, zwiększenie selektywności, czy ograniczenie ilości oraz toksyczności reagentów i produktów ubocznych. Niebagatelne zasługi na tych wszystkich polach ma organokataliza asymetryczna, która w dramatyczny sposób zmieniła zasady gry obowiązujące przy prowadzeniu syntezy, szczególnie w kontekście otrzymywania substancji nieracemicznych, co posiada ogromną wagę np. w zastosowaniach farmaceutycznych. Tematyka badań Pani mgr Izabeli Barańskiej dotyczy właśnie rozwoju nowych, zaawansowanych metod organokatalitycznych i doskonale wpisuje się w wymienione powyżej zalety tego podejścia. Motywem przewodnim opracowanych przez Doktorantkę metod jest zastosowanie katalizatorów NHC, stanowiących doskonałe narzędzie do aktywacji i różnorodnej funkcjonalizacji związków karbonylowych, także w wariantach stereoselektywnych.

Przechodząc do omówienia rozprawy, zacznę od jej krótkiej oceny od strony formalnej. Składa się ona z dwóch głównych rozdziałów, tj. Wprowadzenia (rozdział 1) – obejmującego ogólne omówienie zasadniczych zagadnień istotnych dla tematu pracy oraz opisu badań własnych (rozdział 4). Zawiera ona również mniejsze, ale istotne elementy, czyli: spis treści, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów (wykonany bardzo starannie), przedstawienie celów badań, podsumowanie, część eksperymentalna oraz odnośniki literaturowe. Tytuł rozprawy jest prawidłowy, dobrze opisuje tematykę pracy. Rozprawa jest dość obszerna, liczy 158 stron bez danych doświadczalnych, jednak nie sprawia wrażenia rozwlekłej. Przeciwnie lektura jest ciekawa, a treść konkretna. Jakość prezentacji, zarówno jeśli chodzi o język, jak i rysunki, stoi na bardzo wysokim poziomie. W tekście występują jedynie drobne uchybienia językowe, jak np. połączenie „znacznie zrewolucjonizowało” (str. 23 i 47), stanowiące dość nietypową kolokację. Inny mały błąd znajduje się na schematach 74 i 93, gdzie strzałki w cyklu katalitycznym łączą w sposób niewłaściwy produkty pośrednie (niezawierające katalizatora) ze zregenerowanym NHC (odpowiednio, **147a**->**156** i **178a**->**186**). Jednak liczba błędów jest generalnie znikoma i nie wpływa negatywnie na jakość rozprawy. Dane doświadczalne przedstawiono jedynie dla wyników niepublikowanych, co uważam za słuszne, ponieważ pozostałe są łatwo dostępne w suplementach poszczególnych artykułów. Część eksperymentalna została przygotowana zgodnie ze wszystkim regułami sztuki. Podsumowując, całość formy rozprawy świadczy o bardzo dobrym opanowaniu przez Doktorantkę prawidłowej techniki pisanie tekstów naukowych.

Przechodząc do oceny merytorycznej, rozprawa doktorska rozpoczyna się od Wprowadzenia. Autorka omawia w nim strukturę i właściwości NHC. Następnie przechodzi do systematycznej prezentacji wykorzystania NHC jako katalizatorów nukleofilowych do aktywacji związków karbonylowych. Sposób przedstawienia tego bardzo szerokiego obszaru wiedzy jest logiczny i zrozumiały. W szczególności, w pierwszej zaprezentowano klasyczne reakcje benzoinową i Stettera, potem ich warianty asymetryczne, by płynnie przejść do innych bardziej złożonych typów związków pośrednich możliwych do wygenerowania z użyciem katalizatorów NHC i odpowiadających im reaktywności. Rozdział kończy się na omówieniu najbardziej skomplikowanych procesów, takich jak reakcje domino oraz różne rodzaje transformacji angażujących dodatkowe katalizatory i wolne rodniki. Oceniam, że dobór zagadnień i przykładów zaprezentowanych w tej części jest bardzo trafny i dobrze przygotowuje czytelnika do lektury kolejnych rozdziałów dotyczących badań własnych Doktorantki. Treść Wprowadzenia bez wątpienia udowadnia, że Autorka posiada stojącą na wysokim poziomie ogólną wiedzę teoretyczną. Jednym stwierdzeniem padającym we Wprowadzeniu, z którym nie mogę się zgodzić to przypisanie katalizatorom NHC „wysokiej reaktywności” (str. 46). Niestety jedną z głównych wad tych związków, podobne jak wielu innych rodzin organokatalizatorów, jest właśnie relatywnie niska reaktywność, skutkująca koniecznością użycia ich w dużej ilości (zwykle 10-20 mol%). Organokatalizatory wypadają pod tym względem słabo zwłaszcza w porównaniu z katalizatorami opartymi o metale przejściowe, niejednokrotnie używanymi w ilościach 0,1 mol% lub jeszcze mniejszych.

Badania własne Doktorantki opisane zostały w rozdziale 4, podzielonym na podrozdziały dotyczące poszczególnych opracowanych metod. Konstrukcja każdego z nich jest podobna: w pierwszej następuje uzasadnienie podjęcia danej tematyki, potem szczegółowe omówienie już istniejących metod w tym obszarze, a w końcu przedstawienie własnych badań i wyników. Bardzo podoba mi się taki sposób prezentacji, ponieważ pozwala on na umiejscowienie pracy Kandydatki w szerszym i właściwym kontekście oraz na identyfikację elementów nowości i postępu w nowej metodologii. W

tym miejscu chciałbym również podkreślić, że większość z opracowanych metod to reakcje enancjoselektywne. Praca nad tego typu reakcjami jest immanentnie trudna, ponieważ poza zoptymalizowaniem wydajności i zakresu stosowalności wymaga dodatkowo osiągnięcia powodzenia w uzyskaniu wysokiego nadmiaru enancjomerczynego produktu. Tym bardziej Kandydatce należy się pochwała, że podjęła się w czasie swoich studiów doktoranckich tego typu ambitnych wyzwań.

Poniżej omawiam każdy z pięciu projektów stanowiących osiągnięcia naukowe doktoratu.

Projekt pierwszy dotyczy enancjoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera (tj. wykorzystującej klasyczną aktywację aldehydów przez NHC do analogu anionu acylowego), prowadzącej do chroman-4-onów zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne z grupą trifluorometylową. Stanowi ona rozwinięcie wcześniejszych prac zespołu prof. Rafińskiego, gdzie otrzymywano podobne struktury, ale z podstawnikami niefluorowanymi (ref. 140). Z uwagi na duże znaczenie grupy CF_3 w farmakologii, ten kierunek badań jest dobrze uzasadniony. Warunki prowadzenia reakcji zostały z sukcesem zoptymalizowane i umożliwiały syntezę całego szeregu różnie podstawionych produktów z bardzo wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. Co istotne w tym, jak i kolejnych podrozdziałach, konfiguracja absolutna produktu została jednoznacznie określona poprzez pomiar krystalograficzny (w tym i kolejnym rozdziale ma to szczególne znaczenie biorąc pod uwagę dane z ref. 141). Pewną wadą procesu jest konieczność stosowania 20 mol% chiralnego katalizatora. Z drugiej strony, praktyczna wartość reakcji jest podniesiona poprzez możliwość jej prowadzenia w warunkach bezropuszczalnikowych. Z kolei z poznawczego punktu widzenia, bardzo ciekawa była obserwacja tworzenia się benzofuranonów z substratów typu **124** (Schemat 54). Chciałbym prosić o przedyskutowanie w trakcie obrony możliwych przyczyn takiego przebiegu reakcji. Ciekaw jestem również w jaki sposób określono stereochemię wiązania podwójnego w związkach **124**.

Projekt drugi to dalsze rozwinięcie tej samej koncepcji, tym razem w układzie z mostkowym atomem azotu, tj. prowadzącej do 2,3-dihydrochinolin-4-onu. Podstawnikiem przy czwartorzędowym centrum stereogenicznym jest w tym przypadku grupa metylowa. W niemal identycznych warunkach jak użyte poprzednio Doktorantce udało się otrzymać kolekcję produktów z wysoką enancjoselektywnością i bardzo dobrymi wydajnościami. Zaprezentowano również kilka możliwych przekształceń produktów reakcji, w tym diastereoselektywnych.

W kolejnym rozdziale, Doktorantka przedstawiła wyniki badań nad wykorzystaniem innego produktu pośredniego możliwego do wygenerowania za pomocą katalizatorów NHC, tj. α,β -nienasyconego kationu acyloazoliowego. Zaproponowała zastosowanie go w nowej, dotychczas nieznanej annulacji (3+3) z α,γ -diketoestrami (nie do końca poprawnie nazwanymi na str. 99 „1,3-diketoestrami”), jako dinukleofilami. Pierwotne produkty reakcji, 3,4-dihydropiran-2-ony, miały zostać poddane otwarciu pierścienia pod wpływem metanolu, poprzez deszczawianację prowadząc do ważnego syntetycznie układu δ -ketoestru z centrum stereogenicznym pozycji β . Optymalizacja zaprojektowanej transformacji przebiegała etapami, obejmując wpięrowanie właściwego prekursora α,β -nienasyconego kationu acyloazoliowego, potem warunków annulacji, a w końcu procesu otwarcia pierścienia. Każdy z nich zakończył się sukcesem, dając w rezultacie efektywną i szybką metodę enancjoselektywnej syntezy związków o znacznej złożoności molekularnej z prostych substratów. Na szczególne podkreślenie zasługuje bardzo szeroko przebadany zakres stosowalności

reakcji, w tym zademonstrowanie przykładu **148ag** z alifatycznym podstawnikiem w łańcuchu. Projekt ten stanowi wzorcowy przykład badań metodologicznych w syntezie organicznej. Jest to moim zdaniem ponadprzeciętne osiągnięcie, a otrzymane wyniki zrobiły na mnie naprawdę duże wrażenie.

α,γ -Diketoestry zostały również użyte w projekcie czwartym, tym razem w krzyżowej reakcji benzoinowej z produktami pośrednimi Breslowa. Zaproponowana i opracowana transformacja jest pod wieloma względami bardzo ciekawa i oryginalna z koncepcyjnego punktu widzenia. Po pierwsze, wykorzystuje związki 1,3-dikarbonylowe w nietypowym charakterze elektrofilu. Po drugie, jej zamysł wymaga selektywnej addycji do jednej z dwóch grup karbonylowych, co sprytnie osiągnięto poprzez wprowadzenie grupy estrowej. Wreszcie, zastosowanie α,γ -diketoestrów prowadzi do otrzymania związków 1,4-dikarbonylowych, które stanowią substraty do syntezy furanów metodą Paala-Knorra. Po zoptymalizowaniu warunków prowadzenia zarówno reakcji benzoinowej, jak i następnej cyklizacji do furanu, Doktorantka wykazała możliwość przeprowadzenia obu etapów w sposób one-pot. Takie podejście zostało następnie użyte przy testowaniu zakresu stosowności, który okazał się bardzo szeroki, obejmując także produkty z podstawnikami alifatycznymi (schemat 91). Bardzo ciekawym dodatkiem do tego rozdziału są badania nad właściwościami fluoroscencyjnymi produktów oraz zastosowanie niektórych z nich do barwienia tkanek. Podsumowując tę część, Doktorantka opracowała nową, oryginalną i syntetycznie użyteczną metodę syntezy trójpodstawionych furanów. Praca ta pokazuje, że w dalszym ciągu możliwe jest twórcze wykorzystanie najbardziej klasycznego procesu promowanego przez katalizatory NHC, czyli reakcji benzoinowej, co samo w sobie stanowi niemałe osiągnięcie biorąc pod uwagę wiele lat badań na ten temat. Jako przyczynek do dyskusji w trakcie obrony, chciałbym prosić Kandydatkę o bardziej szczegółowe przedstawienie wyników doświadczenia z D₂O wspomnianego na str. 116 oraz przedyskutowanie czynników kontrolujących selektywność addycji nukleofilowej do α,γ -diketoestrów.

W ostatnim z projektów zaprezentowanych w rozprawie, Doktorantka postawiła sobie za cel opracowanie enancjoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej addycji ekwiwalentu anionu acylowego do zabezpieczonych oksymów. Podobna asymetryczna reakcja aza-benzoinowa katalizowana przez NHC jest znana jedynie dla imin i tylko w wariantcie międzycząsteczkowym (ref. 36). W ramach prac przygotowawczych zostały zsyntetyzowane dwie duże biblioteki substratów: jedna dla pochodnych indolowych i pirolowych, a druga dla pochodnych aldehydu salicylowego. Aby podnieść elektrofilowość oksymu, do struktury substratu wprowadzono sąsiadującą grupę estrową. Optymalizacja warunków prowadzenia reakcji pozwoliła na identyfikację parametrów zapewniających doskonałe wydajności i nadmiary enancjomeryczne, zarówno w układzie rozbudowanego indolu, jaki i chroman-4-onu. Uzyskane wyniki mają jak najbardziej wysoki potencjał publikacyjny.

Podsumowując, badania opisane w rozprawie doktorskiej Pani mgr. Izabeli Barańskiej stanowią oryginalne rozwiązania wysokiej rangi problemów naukowych. Zaprojektowane reakcje, mimo osadzenia na solidnych podstawach koncepcyjnych i literaturowych, są procesami złożonymi, których powodzenie wymagało prawidłowego przebiegu wielu etapów mechanizmu. Stąd praktyczna realizacja założonych celów rozprawy, czyli opracowanie metod syntetycznych w oparciu o przedstawione pomysły, nie była pozbawiona ryzyka. Mimo tego, Kandydatka z powodzeniem opracowała szereg nowych metod syntetycznych prowadzących do ważnych motywów molekularnych. Charakteryzują się one szeregiem zalet, takich jak szeroki zakres stosowności, wysoka enancjoselektywność oraz łagodne warunki prowadzenia reakcji. Bez żadnych wątpliwości stwierdzam, że rozprawa doktorska

wypełnia zarówno wymagania zwyczajowe, jak i ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 poz. 742 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Pani mgr. Izabeli Barańskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Ponadto biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny przygotowanej rozprawy, logiczny i klarowny wywód oraz ilościowo i jakościowo bardzo dobry dorobek publikacyjny Doktorantki, **zgłaszam wniosek o wyróżnienie** pracy doktorskiej Pani mgr. Izabeli Barańskiej przez Radę Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii UMK w Toruniu. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wnoszą istotny wkład w rozwój syntetycznej chemii organicznej, w tym metod syntezy stereokontrolowanej. W szczególności, w mojej ocenie ponadprzeciętne osiągnięcia naukowe stanowią dwie zaprezentowane w rozprawie nowe reakcje katalizowane przez NHC, wykorzystujące α,γ -diketoestry w charakterze substratów. Są one oparte na całkowicie nowatorskich i oryginalnych pomysłach o wysokiej złożoności koncepcyjnej. Dzięki dużemu nakładowi pracy Kandydatki, udało się je przekuć w praktyczne i efektywne metody syntetyczne, posiadające wysoki potencjał aplikacyjny. Jestem przekonany, że będą ona stanowić inspirację do dalszego rozwoju katalizy NHC, także w innych ośrodkach.



Dr hab. Marcin Kałek, prof. ucz.