



Dr hab. Michał Michalak
Instytut Chemii Organicznej PAN
michal.michalak@icho.edu.pl

Warszawa, 30 stycznia 2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Izabeli Barańskiej
„Wykorzystanie nukleofilowej organokatalizy karbenowej (NHC) w stereoselektywnej
syntezie wybranych związków heterocyklicznych”
przedstawiona Radzie Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu
Mikołaja Kopernika w Toruniu
w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została wykonana w Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod kierunkiem dr hab. Zbigniewa Rafińskiego, który od kilku ostatnich lat eksploruje z powodzeniem procesy katalityczne z wykorzystaniem N-heterocyklicznych karbenów jako organokatalizatorów, w tym także w wariacie asymetrycznym. Bez wątpienia, wprowadzenie stabilnych N-heterocyklicznych karbenów zrewolucjonizowało w ostatnich dwóch dekadach obszar katalizy opartej na kompleksach metali przejściowych. Z drugiej strony, zapoczątkowało również bezprecedensowy rozwój nowych metod syntezy związków organicznych z prostych bloków budulcowych w reżimie organokatalizy. Stało się to możliwe dzięki unikalnym silnie nukleofilowym właściwościom N-heterocyklicznych karbenów i możliwości przebiegunowania polarności grupy aldehydowej, co wypełnia lukę względem klasycznych metod chemii organicznej i otwiera praktycznie nieograniczone możliwości. Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Izabeli Barańskiej znakomicie wpisuje się w trend nowoczesnej organokatalizy, oferując oryginalne rozwiązania w obszarze syntezy związków heterocyklicznych, również w wariacie asymetrycznym oraz enancjomerycznie wzbogaconych związków liniowych, co potwierdza zasadność podjętego tematu.

Podstawę przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej stanowią 4 publikacje oryginalne w doskonałych czasopismach z obszaru chemii organicznej (*JOC*, *ACS Omega* i dwukrotnie *Organic Letters*) o wysokim współczynniku oddziaływania oraz wyniki piątej pracy, które zostaną opublikowane w niedalekiej przyszłości, zapewne w równie dobrym czasopiśmie. Konieczność szczegółowego opisu nieopublikowanych wyników zbliża tę część pracy do klasycznej formy, co wraz z wynikami już opublikowanymi tworzy interesujący układ hybrydowy. We wszystkich opublikowanych artykułach, Pani Barańska jest pierwszym autorem, a załączone oświadczenia pozostałych autorów nie pozostawiają wątpliwości co do wiodącej roli Doktorantki podczas realizacji zaprezentowanych badań. Znakomity dorobek naukowy dopełnia lista 2 artykułów, nie wchodzących w skład dysertacji, również w dobrych czasopismach, co sumarycznie można uznać za wynik zdecydowanie ponadprzeciętny. Oprócz publikacji naukowych, doktorantka aktywnie (11 razy) prezentowała uzyskane wyniki na konferencjach krajowych i zagranicznych w formie posterów oraz komunikatów ustnych.



Układ pracy, pomimo, że hybrydowy nie budzi żadnych zastrzeżeń. Praca liczy 213 stron oraz jest zaopatrzona w kopie oryginalnych opublikowanych artykułów Doktorantki oraz odpowiednie oświadczenia. W skład dysertacji wchodzi zasadnicze elementy: wprowadzenie, stanowiące eleganckie tło literaturowe celu i zakresu pracy, skrótowe omówienie wyników badań czterech publikacji, szczegółowe omówienie wyników nieopublikowanych oraz część eksperymentalna, szczegółowo opisująca procedury otrzymywania enancjomerycznie wzbogaconych hydroksyloamin. Całość dopełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, podsumowanie i wnioski, wykaz skrótów oraz spis cytowanej literatury. Należy podkreślić, że omówienie wyników każdego z opublikowanych artykułów nie stanowi „suchego tabelarycznego” przedstawienia danych, które przeszło już przez sito odpowiednich recenzentów. Doktorantka zarysowała hipotezy badawcze przed zasadniczym omówieniem uzyskanych wyników oraz zwięźle zaprezentowała aktualny stan wiedzy, co skutecznie wprowadza czytelnika w poruszane zagadnienia badawcze.

Wprowadzenie do dysertacji zostało podzielone celowo na kilka podrozdziałów, co uważam za słusze rozwiązanie. Doktorantka w pierwszej kolejności przedstawia krótki rys historyczny, dotyczący odkrycia i rozwoju N-heterocyklicznych karbenów, a następnie ich charakterystykę strukturalną i reaktywność. Następnie zaprezentowała najbardziej istotne osiągnięcia w obszarze enancjoselektywnej katalizy z wykorzystaniem N-heterocyklicznych karbenów, co jest uzasadnione z punktu prowadzonych badań przez doktorantkę. Na szczególną pochwałę zasługuje zamieszczenie ogólnych schematów otrzymywania homoenolanów, enolanów i dienolanów azoliowych oraz kationów acyloazoliowych, ich reaktywności oraz wybór reprezentatywnych przykładów pośród ich gąszczu, obecnego w literaturze naukowej. W ostatniej części Doktorantka prezentuje najnowsze trendy w obszarze organokatalizy z wykorzystaniem NHC, koncentrując się głównie na obszarze katalizy kooperatywnej oraz wspomina bardzo skrótowo katalizę NHC z wykorzystaniem transferu pojedynczego elektronu (SET). W moim odczuciu ostatni nurt badań powinien być zobrazowany więcej niż tylko dwoma przykładami, wskazując na szerokie możliwości dalszego rozwoju, aczkolwiek czytelnik może znaleźć stosowane informacje w cytowanych przeglądach Scheidta oraz Studera. Podsumowując, wprowadzenie jest napisane w większości poprawnym językiem a nieprzesadnie kolorowe schematy są zrozumiałe, obrazując znakomicie zawartą treść. W przypadku niektórych zdań złożonych interpunkcja wymaga niewielkiej korekty (imiestów przysłówkowy zawsze oddzielany przecinkiem). Drobne wątpliwości budzi również sposób opisu cykloaddycji w całej dysertacji. Przykładowo, na schemacie 19 przedstawiono przekształcenie dienolanu azoliowego w bicykliczną pochodną **43**, określając proces jako [4+3] cykloaddycję. Zapis w nawiasach kwadratowych, wedle wytycznych IUPAC, sugeruje reakcję pomiędzy związkami wnoszącymi, odpowiednio 4 i 3 elektrony. Z kolei zapis w nawiasach zwykłych (4+3) opisuje reakcję pomiędzy substratami, zawierającymi, w myśl IUPAC, 4 i 3 atomy w układzie liniowym. Z tego względu proszę o słowo komentarza w sprawie stosowanej nomenklatury cykloaddycji? Czy w tym konkretnym przypadku reakcja nie przebiega według mechanizmu uzgodnionego i obejmuje addycję do układu iminy azometinowej i następczą cyklizację z uwolnieniem karbenu? Czy w związku z tym określenie „formalna (4+3) cykloaddycja” nie byłoby bardziej adekwatne?”

W kolejnej części dysertacji Doktorantka przedstawia zwięźle opublikowane wyniki swoich badań oraz szczegółowo wyniki jeszcze nieopublikowane. Seria dwóch pierwszych artykułów jest skoncentrowana na enancjoselektywnej syntezie fluorowanych chromanonów oraz dihydrochinolinonów na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera. Autorka poprzedziła omówienie uzyskanych wyników logicznym wprowadzaniem, w którym przedstawiła na 14 stronach,



wyzwania dotyczące syntezy związków, zawierających centrum stereogeniczne, zlokalizowane na IV-rzędowym atomie węgla, znane metody syntezy chromanonów i dihydrochinolinonów oraz ograniczenia w stosowaniu β,β -dipodstawionych enonów w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera. Szersze wprowadzenie niż to zawarte w oryginalnych artykułach I i II stanowi doskonałe tło dla czytelnika, w pełni potwierdzając zasadność podjętych badań i jasno definiując kluczowe wyzwania, w szczególności analizę reaktywności enonów. Następnie Doktorantka przedstawia szczegółowe dane dotyczące optymalizacji struktury prekursora N-heterocyklicznego karbenu, zakresu stosowalności metody oraz potencjalnych zastosowań otrzymanych związków. W przypadku syntezy chromanonów godnym pochwały jest uzyskanie dwóch różnych związków w reakcji alkilowania pochodnych aldehydu salicylowego, a następnie ich zastosowanie w syntezie chromanonów oraz benzofuranonów. Podobnie, trudności związane z reaktywnością substratów, zawierających prefluorowany łańcuch $C_3F_7-C_8F_{17}$, zostały przekute w efektywną syntezę rzadkich benzofuranonów. Świadczy to o znakomitym warsztacie eksperymentalnym doktorantki oraz jej wrodzonej dociekliwości, które pozwoliły na podniesienie poziomu naukowego publikacji. Niestety, z przykrością zauważam, że takie dociekliwe podejście, prezentowane przez autorkę, jest obecnie rzadkością w pogoni za szybkimi i łatwymi rezultatami. Wyniki tego typu, choć odbiegające od pierwotnie założonego celu, często trafiają do „kosza” bez przeprowadzenia dogłębnej analizy. Warto podkreślić, że doktorantka wykazała się ponadprzeciętną pracowitością. W toku badań uzyskała 40 chromanonów i benzofuranonów oraz 16 aza-flawanonów, co w połączeniu z ich dalszą funkcjonalizacją oraz syntezą substratów stanowi imponujący wynik. Z technicznego punktu widzenia, prace są napisane poprawnym językiem, a związki są scharakteryzowane w sposób nie budzący zastrzeżeń, co znalazło już odzwierciedlenie w opinii edytora i recenzentów czasopism o dobrze ugruntowanej renomie. Z obowiązku recenzenta, a przede wszystkim ciekawości naukowej, odczuwam lekki niedosyt z powodu braku modelu stereochemicznego reakcji Stettera, co wydaje się dość oczywiste w świetle potwierdzenia konfiguracji produktu za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Nasuwa się również pytanie, czy opracowana metoda może posłużyć do otrzymania α -trifluorometylo aza-flawanonów? W odniesieniu do intensywnej optymalizacji struktury prekursora NHC, czy były podejmowane próby skorelowania zatłoczenia sterycznego z wykorzystaniem parametru $\%V_{bur}$ w formie map zatłoczenia sterycznego? Wydaje mi się, że korelacja tego parametru z enancjoselektywnością mogłaby dostarczyć cennych wskazówek przy planowaniu przyszłych eksperymentów.

W dalszej części dysertacji (Artykuł III) doktorantka kontynuowała prace w obrębie enancjoselektywnej katalizy i przedstawiła skuteczną metodę „one-pot” otrzymywania 1,5-ketoestrów w centrum stereogenicznym w pozycji 3. Jak poprzednio, omówienie wyników jest poprzedzone krótką i rzetelną dyskusją na temat ograniczeń bezpośrednich metod syntezy enancjomerycznie wzbogaconych związków 1,5-dikarbonylowych oraz 3,4-dihydropirano-2-onów. Te pozornie niezwiązane ze sobą dwie grupy związków, umożliwiły wysunięcie hipotezy badawczej o możliwej syntezie 3,4-dihydropirano-2-onów z ynali oraz 1,3-diketonoestrów i następczego otwarcia laktonu połączonego z estryfikacją i uwolnieniem cząsteczki szczawianu dimetylu. Na pochwałę zasługują obszerne prace optymalizacyjne, gdzie wrodzone samozaparcie doktorantki umożliwiło, metodycznie krok po roku opracowanie poszczególnych etapów założonego procesu, a finalnie przeprowadzenie sekwencji przekształceń jako procedury „one-pot”. Podobnie jak poprzednio, imponuje zakres stosowalności metody (ponad 30 przykładów) i delikatnie rozczarowuje brak propozycji modelu stereochemicznego, pomimo potwierdzenia konfiguracji



absolutnej na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej. Obok tego nasuwa się pytanie czy korelacja załączenie sterycznego NHC z enancjoselektywnością mogłaby przynieść wymierne korzyści w przyszłym planowaniu struktury prekursora NHC? Z obowiązku recenzenta, muszę nadmienić kilka niefortunnych sformułowań, użytych podczas opisu wyników („deprotonacja” w miejsce „deprotonowanie”, „triflat” w miejsce „triflanu”, „deszczawianizacja”), które w żaden sposób nie umniejszają wysokiej ocenie merytorycznej.

Dalsze badania nad wykorzystaniem poprzednio stosowanych 1,3-diketonoestrów umożliwiły opracowanie efektywnej organokatalitycznej metody otrzymywania trójpodstawionych winylofuranów z wykorzystaniem aldehydów alifatycznych. Autorka ściśle definiuje problem chemoselektywności addycji 1,3-diketonoestrów oraz możliwych reakcji ubocznych przy planowaniu postulowanej sekwencji addycji/dehydratacji. Podobnie jak poprzednio, skrupulatna optymalizacja pozwoliła opracować skuteczny wariant „one-pot” dla szerokiej gamy substratów. Tym razem doktoranta nie poprzestaje tylko na wnikliwej części syntetycznej, ale poszła o krok dalej. Nawiązana współpraca z prof. Ośmiałowskim potwierdziła znakomite właściwości fluorescencyjne furanów, co świadczy o dojrzałości naukowej doktorantki. W tej części niezrozumiały wydaje się tylko wybór aniliny do nieskutecznego tworzenie pirolu (Schemat 89). Czy amina alifatyczna o większej nukleofilowości nie byłaby lepszym substratem? Czy obserwowano eliminację grupy OH w podanych warunkach czy brak reaktywności związku **178a**? Drugie kluczowe pytanie dotyczy reaktywności zbadanych prekursorów NHC na etapie addycji i jedynie pozytywnych wyników wobec NHC•BF₄ **123**. Czy podjęto próby wyjaśnienia tego faktu; czy jest on zależny od donorowości generowanego *in situ* karbenu, mając na uwadze różnice w reaktywności związku **123** oraz **20**?

Ostania część dysertacji jest poświęcona enancjoselektywnej addycji do eterów oksymów z utworzeniem O-alkilowych hydroksyloamin, prowadzącej do pochodnych chromanonów i znacznie bardziej interesujących policyklicznych pochodnych indoli. Autorka znakomicie wprowadza czytelnika w temat badawczy, odwołując się do najnowszych danych lit., a następnie definiuje podstawowe problemy do pokonania podczas addycji, wynikające z charakteru elektronowego oraz geometrii oksymów. Zdobyte poprzednio doświadczenie pozwala na szybki dobór optymalnych warunków, a wrodzona pracowitość dostarcza imponującego zakresu stosowalności metody, co jest zdecydowanie mocną stroną tej części dysertacji. Należy odnotować, że otrzymane wyniki nie zostały jeszcze opublikowane, co wymusiło zamieszczenie części eksperymentalnej. Szczegółowy opis procedur nie budzi żadnych zastrzeżeń i z powodzeniem spełnia restrykcyjne wymagania wiodących czasopism, zarówno pod względem możliwości odtworzenia procedur, jak również pod kątem poprawności opisu danych spektroskopowych. Jedynie opis pasm w widm IR poniżej 1500 cm⁻¹ (tzw. *finger print*) budzi pewne wątpliwości i zwykle nie jest zamieszczany w opisie, również w publikacjach. Wynika to faktu, że w tym regionie obecne są jedynie charakterystyczne pasma danej cząsteczki, a nie charakterystyczne pasma grup funkcyjnych.

Z obowiązku recenzenta muszę wymienić kilak potyczek językowych oraz drobnych uwag:
str. 15 „...atak karbenu na grupy karbonylowe dostępne w strukturze substratów ...”;
str. 15, w miejsce „...czwartorzędowym centrum stereogenicznym...” raczej „...centrum stereogenicznym, zlokalizowanym na czwartorzędowym atomie węgla...”. Mimo, że autorka podaje definicję „czwartorzędowego centrum stereogenicznego” jako centrów węglowych podstawionych czterema podstawnikami węglowymi, podawanie rzędowości centrum stereogenicznego uważam za nieprawidłowe;
str. 24 w miejsce „...reakcjach takich jak cyklopropanacja ...” raczej „...cyklopropanowanie...”;



str. 26 w miejsce „... aby działały jako źródło chiralności...”, bardziej odpowiednim wydaje się „... indukcji asymetrycznej...”;

str. 27 w miejsce „...estry karboksylowe...” raczej „...estry kwasów karboksylowych...” lub po prostu estry;

str. 31 w miejsce „... Hüninga...”, powinno być „Hüniga”;

str. 35 nazwiska w j. polskim podlegają odmianie, czyli zamiast „...Suzuki...”, powinno być Suzukiego;

str. 38, „... nieprzewodzących do pierścienia cyklicznego” – jakkolwiek pierścień z założenia jest cykliczny; podobnie na str. 24, 45, itd.;

Str. 38 „...Autorzy wykorzystując wysoce reaktywne ketony, otrzymali końcowe chiralne laktony 31 i 32...”, autorzy wykorzystali aldehydy i izatyny;

Str. 40 „...Bode przeprowadził cykloadycję [2+4] katalizowaną za pomocą NHC pomiędzy α -chloroaldehydami, a enonami...”, na Schemacie podano strukturę enonu zamiast α -chloroaldehydu;

str. 42 imina prowadząca do związku **43** to w istocie imina azometinowa;

str. 42 termin „sulfonamidy” wydaje się bardziej poprawnym niż „amid slufonylowy”;

str. 43 i część eksperymentalna – Doktorantka niekonsekwentnie posługuje się miarą równoważników, skrót angielski *equiv.* stosuje się do określenia nadmiaru reagenta, podczas gdy, stosowany w części eksperymentalnej skrót *eq.* zwykle odnosi się do schematu reakcji lub równania matematycznego (w artykule, opublikowanym ACS Omega skróty są poprawnie stosowane). Nie jestem zwolennikiem stosowania miary *mol%* w przypadku stosowania nadmiaru reagenta większego niż stechiometryczny, liczba ekwiwalentów wydaje się być bardziej odpowiednia.

str. 45 poprawna pisownia nazwiska to „Studer” a nie „Struder”, również w odnośniku lit. 76;

Str. 56 „3-hydroksyindole” w miejsce „3-hydroksyndole”;

Str. 63 termin „centrum chiralności” jest zamienne stosowany z „centrum stereogenicznym”, obecnie ten pierwszy nie jest rekomendowany;

Str. 77 „... w medynie będących...” powinien brzmieć „... w medycynie, będących...”

oraz kilka nieścisłości w numeracji oraz danych pomiędzy rozdziałem Badania własne oraz Częścią eksperymentalną (nieścisłości w numeracji: str. 164, **216e** → **216d**; **216e** → **216d**; str. 165, **211d** → **211e**; **211e** → **211d**; str. 172, **209s** → **209t**; str. 173, **209t** → **209u**; **209u** → **209v**, str. 184 **207k** → **207m**, **207l** → **207n**; str. 185, **207m** → **207o**, **207n** → **207p**; str. 186, **207o** → **207q**, **207p** → **207r**; str. 187 **207q** → **207s**, **207r** → **207t**; drobne nieścisłości w wartościach e.e. lub wydajnościach, str. 178, zw. **210m**, 35% → 55%, zw. **210n**, 55% → 35%; str. 182, zw. **207h** 97% e.e. → 98% e.e.; str. 192, zw. **208l** 98% e.e. → 99 e.e.%; str. 193, zw. **208m**, 98% e.e. → 99% e.e.; zw. **208n**, 61% → 62%).

Podsumowując, badania opisane w rozprawie doktorskiej bez wątpienia stanowią oryginalne rozwiązanie trudnych problemów naukowych. Za największy sukces uważam opracowanie enancjoselektywnej syntezy trifluorometylochromanonów i aza-flawanonów oraz addycję do oksymów. Wysoki poziom prowadzonych badań spotkał się już z uznaniem edytorów i recenzentów, co odzwierciedlają publikacje w renomowanych periodykach. Co więcej, Doktorantka zaprezentowała bardzo obszerny materiał badawczy, potwierdzający znakomite umiejętności eksperymentatorskie, jak również dojrzałość w formułowaniu interesujących hipotez badawczych i umiejętność samodzielnego prowadzenia badań. Moje komentarze i drobne uwagi nie mają istotnego wpływu na całościową bardzo wysoką ocenę.



Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia z powodzeniem wymogi zwyczajowe i ustawowe stawiane pracom doktorskim, określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018 r., pozycja 1668) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom merytoryczny rozprawy, znaczący dorobek publikacyjny oraz istotny walor poznawczy w obszarze organokatalizy, **wnoszę wniosek o wyróżnienie** pracy doktorskiej mgr Izabeli Barańskiej.

Dr hab. Michał Michalak