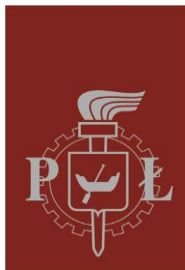


**Recenzja pracy doktorskiej mgr Izabeli Barańskiej p.t.
„Wykorzystanie nukleofilowej katalizy karbenowej (NHC) w stereoselektywnej syntezie
wybranych związków heterocyklicznych”
przedstawiona Radzie dyscypliny nauki chemiczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych**

Rozwój nowych metod tworzenia związków heterocyklicznych o zróżnicowanej strukturze ma kluczowe znaczenie dla ciągłego rozwoju chemii organicznej i dziedzin pokrewnych takich jak chemia medyczna, agrochemii czy też chemia nowych materiałów. W ostatnim czasie realizacja tego celu badawczego jest bardzo silnie związana z opracowywaniem nowych metod asymetrycznej syntezy tego typu związków z wykorzystaniem katalizatorów wyposażonych w elementy mogące stanowić nośniki informacji stereochemicznej. Takie podejście do syntezy organicznej niesie ze sobą wiele zalet, wśród których należy pamiętać o tych związanych z dostępem do nowych, unikatowych profili reakcyjnych. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Izabeli Barańskiej doskonale wpisuje się w tę tematykę badawczą. Została ona wykonana pod kierunkiem Pana dr. hab. Zbigniewa Rafińskiego, prof. UMK, którego zainteresowania naukowe koncentrują się przede wszystkim wokół katalizy NHC. Została ona poświęcona wykorzystaniu *N*-heterocyklicznych karbenów jako organokatalizatorów nowych reakcji tworzenia związków heterocyklicznych. Podjęcie przez Doktorantkę badań ułożonych w tym dynamicznie rozwijającym się i wymagającym obszarze katalizy uważam za w pełni uzasadnione i niezwykle ważne z punktu widzenia poznawczego.

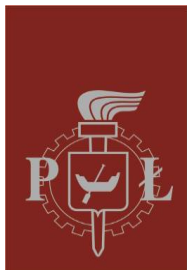
Praca doktorska Pani mgr Barańskiej ma układ typowy dla dysertacji z zakresu chemii organicznej i jest dosyć obszerna. Liczy aż 213 ponumerowanych stron i składa się z siedmiu zasadniczych części wśród których do najobszerniejszych należą rozdziały zatytułowane: 1) Wprowadzenie (36 stron); 2) Zastosowanie organokatalizy NHC w asymetrycznej syntezie wybranych związków heterocyklicznych (92 strony); 3) Część eksperymentalna (36 stron) oraz 4) Bibliografia (zamieszczona na 18 stronach i obejmująca 236 odnośników związanych z tematyką dysertacji - ta część rozprawy została przygotowana bardzo starannie i zawiera odnośniki do bieżącej literatury chemicznej związanej z przedmiotem rozprawy, dobrze wprowadzając czytelnika w poruszane zagadnienia). Całość uzupełnia rozdział poświęcony omówieniu celu pracy, podsumowanie i wnioski, streszczenia (w języku polskim i angielskim), wykaz stosowanych w pracy skrótów oraz fragment podsumowujący dorobek naukowy Doktorantki. Składają się na niego aż



cztery oryginalne artykuły badawcze opublikowanych w latach 2023-2024 w bardzo dobrych czasopismach chemicznych (*Org. Lett.*, *J. Org. Chem.* oraz *ACS Omega*) o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania IF oraz jedna publikacja w przygotowaniu. We wszystkich tych pracach Doktorantka jest pierwszą Autorką. Do pracy dołączono również wydruki wszystkich publikacji stanowiących podstawę rozprawy oraz oświadczenia współautorów opisujące ich wkład w powstanie poszczególnych publikacji. Ich analiza nie pozostawia wątpliwości co do wiodącego wkładu Doktorantki w powstanie artykułów będących podstawą niniejszej rozprawy. W tym miejscu chciałbym również podkreślić, że dorobek naukowy Pani mgr Barańskiej uzupełniają dwie kolejne prace ogłoszone drukiem w *J. Org. Chem.* oraz *Materials*. Kandydatka uczestniczyła w realizacji grantu badawczego Sonata Bis finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, którego kierownikiem był Promotor rozprawy. O aktywności naukowej Doktorantki dobrze świadczą również prezentacje ustne (3 komunikaty) oraz posterowe (8 komunikatów) na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Rozdział zatytułowany *Wprowadzenie* to swoista część literaturowa recenzowanej pracy. Otwiera go fragment poświęcony *N*-heterocyklicznym karbenom, ich cechom strukturalnym odpowiedzialnym za ich unikatowe właściwości oraz warunkującym ich wykorzystanie jako organokatalizatorów. Kolejne podrozdziały dotyczą już wybranych reakcji promowanych przez tę niezwykle ciekawą klasę reaktywnych związków pośrednich. Omówienia tego zagadnienia Doktorantka rozpoczęła od historycznie ważnych przykładów reakcji benzoinowej oraz Stettera, po to by w kolejnych podrozdziałach odnieść się do bardziej wymagających sposobów aktywacji reagentów z użyciem katalizy NHC. Takie podejście uważam za w pełni uzasadnione, ponieważ pokazuje ono ogromną różnorodność tego podejścia do syntezy asymetrycznej i możliwości jakie ze sobą niesie. W mojej ocenie zakres poszczególnych podrozdziałów został bardzo dobrze dobrany i potwierdza biegłość Doktorantki we współczesnej chemii organicznej, a przede wszystkim w zagadnieniach związanych z syntezą asymetryczną i stereochemią. Zaprezentowane w tym fragmencie dysertacji informacje stanowią cenne wprowadzenie do badań własnych Pani mgr Barańskiej. W tej części dysertacji nie udało się Doktorantce uniknąć kilku określeń lub zdań, które są niepoprawne lub zredagowane w sposób za mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam niektóre z nich:

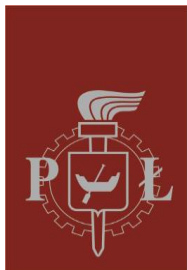
- Pojawiające się na stronie 26 pojęcie „produktu przejściowego” jest niepoprawne (Doktorantka pewnie miała na myśli produkt pośredni). Podobnie nie powinno się mówić o selektywności karbenów (strona 30) ponieważ selektywność jest cechą reakcji, a nie związku chemicznego.



- W strukturę odczynnika Breslowa **6** (Schemat 1) wkradł się błąd (jedno niepotrzebne wiązanie podwójne).
- Przedstawiona na schemacie 5 reaktywność została opisana jako transestryfikacja aldehydu cynamylowego. Nie mogę zgodzić się z takim zapisem. W mojej ocenie jest to reakcja utleniania aldehydu cynamonowego do estru. W procesie transestryfikacji nie następuje bowiem zmiana stopnia utlenienia atomu węgla grupy karbonylowej.
- Mam dwie uwagi odnośnie przedstawionego na Schemacie 13 mechanizmu generowania enolanu z homoenalanu. Mianem homoenolanu określiłbym produkt typu Breslowa powstały w reakcji aldehydu cynamonowego z katalizatorem NHC. Czy przekształcenie homoenolanu w enolan nie może mieć miejsca w wyniku przeniesienia protonu z atomu tlenu homoenolanu na atom węgla γ homoenolanu (lub alternatywnie w sekwencji reakcji protonowania pozycji γ homoenolanu do enolu i następczej abstrakcji protonu z atomu tlenu)?
- Przedstawione na schemacie 21 profile reakcji określiłbym mianem difunkcjonalizacji, a nie anulacji, ponieważ pokazane produkty nie mają struktury cyklicznej.
- Mam również wątpliwości odnośnie przedstawionej na Schemacie 22 środkowej, eliminacyjnej ścieżki generowania kationu acyloazoliowego. W mojej ocenie struktura kluczowego w tym procesie produktu pośredniego nie została poprawnie zaproponowana.
- Nie jestem również zwolennikiem określenia „przejściowy rodnik” (strona 55, 56) – w reakcji biorą udział rodniki, które są reaktywnymi związkami pośrednimi.

Cel badań został przez Doktorantkę zdefiniowany w rozdziale 2. Było nim „opracowanie nowych, asymetrycznych strategii syntetycznych wykorzystujących katalizę za pomocą *N*-heterocyklicznych karbenów”. Ten bardzo ogólnie zdefiniowany cel badawczy został następnie przez Doktorantkę doprecyzowany w postaci pięciu zadań szczegółowych odnoszących się do zrealizowanych prac. Takie podejście pozostawia pewien niedosyt, ponieważ nie definiuje konkretnej luki badawczej i nie zawiera bezpośredniego odniesienia do indywidualnego sposobu jej zaadresowania.

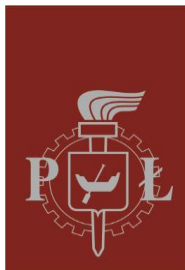
Zastosowanie organokatalizy NHC w asymetrycznej syntezie wybranych związków heterocyklicznych to kolejny rozdział pracy, do którego chciałbym się odnieść bardziej szczegółowo. Został on poświęcony omówieniu rezultatów badań własnych Doktorantki i jest podzielony na cztery zasadnicze fragmenty odnoszące się do głównych wątków



badawczych zrealizowanych w ramach doktoratu i publikacji, które w ich wyniku powstały. Każdy z tych podrozdziałów otwiera krótki wstęp teoretyczny szczegółowo podsumowujący osiągnięcia naukowe innych grup badawczych w zakresie omawianej tematyki, ze szczególnym uwzględnieniem prac dotyczących katalizy NHC. Takie podejście bardzo dobrze pozycjonuje dokonania Doktorantki w kontekście wcześniejszych prac literaturowych i pozwala lepiej zrozumieć kierujące nią motywacje. W każdym przypadku wykorzystywana metodologia badawcza była spójna i klasyczna dla tego obszaru badawczego. Obejmowała badania: 1) optymalizacyjne nad reakcją modelową, 2) nad zakresem stosowalności metody oraz 3) przedstawiające użyteczność syntetyczną uzyskanych produktów opracowanej reakcji organokatalitycznej.

Pierwszy podrozdział badań własnych opisuje dwie prace badawcze związane z syntezą trzech grup związków heterocyklicznych zawierających czwartorzędowe centra stereogeniczne. Były nim benzopiranony, 3-kumaranony oraz aza-flawanony, a zaproponowana ścieżka syntetyczna wykorzystywała wewnątrzcząsteczkową reakcję Stettera z użyciem odpowiednio zaprojektowanych substratów będących pochodnymi aldehydu salicylowego lub jego analogu z grupą aminową w miejscu ugrupowania hydroksylowego. Szczególne wyzwania zaproponowanej metody syntezy były związane z wysoką zawadą przestrzenną wykorzystywanych akceptorów, ponieważ były to ubogie w elektrony tri- lub tetrapodstawione wiązania podwójne. Za ciekawy fragment tych prac uznaję zastosowanie zaproponowanego podejścia w syntezie heterocykli zawierających ugrupowania perfluoroalkilowe oraz cyklizację prowadzącą do utworzenia 3-kumaranonów na drodze reakcji anti-Stettera.

Badania nad enancjoselektywną annulacją typu (3+3) zostały opisane w kolejnym podrozdziale dysertacji. Opracowana reaktywność umożliwia syntezę dihydropiranonów z łatwo dostępnych substratów, którymi były związki 1,3-dikarbonylowe oraz ynałe służące jako prekursorzy α,β -niansyconych kationów acyloazoliowych generowanych w warunkach katalizy NHC. Sekwencja reakcji obejmująca addycję typu Michaela związków 1,3-dikarbonylowych do tak utworzonych akceptorów, następczą enolizację i cyklizację prowadzi do odpowiednich enololaktonów. Doktorantka wykazała, że związki te w obecności metanolanu magnezu mogą ulegać reakcji otwarcia pierścienia i następnej deoksalacji dając użytecznie syntetyczne, enancjomerycznie wzbogacone związki 1,5-dikarbonylowe. Ta niezwykle elegancka sekwencja reakcji została zrealizowana zgodnie z procedurą typu one-pot otwierając dostęp do ciekawych bloków budulcowych dla syntezy organicznej.

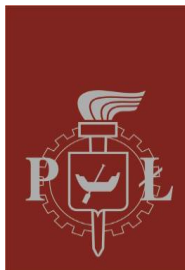


Kolejny fragment pracy został poświęcony nowej metodzie syntezy wielopodstawionych furanów. Opracowana metodologia syntetyczna jest inicjowana za pomocą krzyżowej reakcji benzoinowej pomiędzy aldehydami, a 2,4-dioksoestrami. Reakcja ta zachodzi z udziałem bardziej elektrofilowej funkcji ketonowej będącej w bezpośrednim sąsiedztwie grupy estrowej. Następca, katalizowana za pomocą kwasu Brønsteda, reakcja Paala-Knorra prowadzi do utworzenia docelowych trójpodstawionych furanów. Dokładne badania optymalizacyjne pozwoliły na zidentyfikowanie najlepszych warunków dla każdego z etapów, a studia nad zakresem stosowalności metody potwierdziły jej ogólny charakter. Autorka wykazała, że otrzymane produkty charakteryzują się ciekawymi właściwościami fotofizycznymi, co pozwala mieć nadzieję na ich dalsze zastosowania jako barwniki fluorescencyjne.

Ostatni fragment tego rozdziału odnosi się do nieopublikowanych jeszcze wyników badań dotyczących enancjoselektywnej syntezy *N*-alkoksyamin. Zaproponowane podejście jest dosyć nowatorskie i wykorzystuje etery oksymów jako akceptory w wewnątrzcząsteczkowej reakcji typu benzoinowej. Wykorzystywane substraty zostały zaprojektowane w ten sposób, że zawierają zarówno funkcję aldehydową jak i eteru oksymu, które są oddalone od siebie za pomocą tak dobranego łącznika, że cyklizacja z ich udziałem prowadzi do utworzenia 5- bądź 6-członowego pierścienia karbocyklicznego. W kontekście zrealizowanych w tym rozdziale badań zastanawia mnie czy Doktorantka rozważała możliwość rozcięcia wiązania N-O w utworzonych produktach? Taki zabieg pozwoliłby na utworzenie interesujących α -aminoketonów, a niektóre produkty byłyby nienaturalnymi α -aminokwasami.

Część eksperymentalna stanowi ostatni obszerny fragment recenzowanego pracy. Została ona bardzo dobrze przygotowana i zawiera wszystkie niezbędne informacje. Opisy opracowanych procedur preparatywnych oraz wykorzystywanych technik analitycznych zostały opracowane zgodnie ze standardami współczesnej chemii organicznej i nie budzą zastrzeżeń co do możliwości ich odtworzenia. Produkty docelowe zostały poprawnie scharakteryzowane w oparciu o właściwe techniki analityczne.

Recenzowana praca doktorska została napisana poprawnym językiem i pokazuje, że Doktorantka poprawnie stosuje nomenklaturę chemiczną i stereochemiczną. Omawiane zagadnienia zostały dokładnie zobrazowane za pomocą przejrzystych schematów. Dysertację przeczytałem z ogromnym zainteresowaniem. Warto zauważyć, że prace stanowiące podstawę postępowania są wyjątkowo spójne, co pozwala śledzić ewolucję hipotezy badawczej przyjętej na początku realizacji pracy doktorskiej.



Podsumowując stwierdzam, że przyjęty cel pracy został w pełni zrealizowany. Recenzowaną dysertację charakteryzuje bardzo dobry warsztat syntetyczny spełniający wymagania współczesnej chemii organicznej. Realizacja opisanych w przedstawionej mi do oceny rozprawie doktorskiej badań doprowadziła do powstania wartościowych rezultatów. Opracowane metodologie syntetyczne posiadają istotne walory nowości naukowej i poszerzają arsenał metod stereokontrolowanej syntezy organicznej. Badania te są na wysokim, światowym poziomie i w pełnym zakresie spełniają warunek oryginalności. Drobne błędy gramatyczne i edytorskie pojawiające się w tekście nie wpływają na moją wysoką ocenę rozprawy, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny.

W mojej opinii rozprawa doktorska Pani mgr Izabeli Barańskiej spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Rady dyscypliny nauki chemiczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Pani mgr Izabeli Barańskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań, ich rzetelną realizację skutkującą interesującymi rozwiązaniami metodologicznymi oraz bogaty dorobek publikacyjny Doktorantki, Jej kreatywność w planowaniu zadań badawczych i rozwiązywaniu napotykaných problemów oraz wysoką jakość przygotowanej dysertacji zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Izabeli Barańskiej przez Radę dyscypliny nauki chemiczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.