



Politechnika Wrocławska

Dr hab., inż. Rafał Kowalczyk

Wrocław, 25.02.2022

Politechnika Wrocławska

Wydział Chemiczny

Tel.: 71 320 37 13

rafal.kowalczyk@pwr.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Wykorzystanie *N*-heterocyklicznych karbenów w nowych organokatalitycznych strategiach anulacji” autorstwa mgr. Krzysztofa Dzieszowskiego.

Reakcje anulacji, tak jak popularna anulacja Robinsona, jest dogodna drogą do tworzenia kilku nowych wiązań prowadząc do produktu cyklicznego oraz nierzadko generowania centrum stereogenicznego. Kataliza asymetryczna jako efektywna droga preparatyki połączeń chiralnych ma ugruntowaną pozycję w chemii organicznej, również wykorzystując reakcje anulacji. Wysiłki badaczy w rozwój zróżnicowanych podejść do generowania nowych centrów stereogenicznych w obecnym stuleciu dwukrotnie doczekały się nagród Komitetu Noblowskiego. Kataliza wykorzystująca małowartościowe związki organiczne, których działanie polega na tworzeniu wiązań kowalencyjnych z aktywowanym substratem, znalazła się w kanonie metod syntetycznych i zdobyła najwyższe uznanie w roku 2021, w tym samym, w którym Pan Krzysztof Dzieszowski złożył swoją rozprawę doktorską. Zbieżność zarówno dat, ale i tematyki badawczej poruszanej w rozprawie, a dotyczącej organokatalitycznych strategii anulacji, wykorzystując w tym celu także katalizę kowalencyjną i użycie *N*-heterocyklicznych karbenów, jasno wskazuje, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska porusza tematykę ważną i jak najbardziej aktualną.

Rozprawa doktorska zredagowana w języku polskim ma formę spójnego tematycznie zbioru czterech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Opatrzona jest streszczeniem, również w języku angielskim, wykazem skrótów, publikacji a co najważniejsze, wprowadzeniem do tematyki poruszanej w pracach oryginalnych. Wstęp złożony z ośmiu podrozdziałów traktuje w szczególności o właściwościach i stabilnościach karbenów, omówieniu najważniejszych typów reakcji prowadzonych z użyciem *N*-heterocyklicznych karbenów wliczając sposoby aktywacji substratów w katalizowanych procesach. Kończy się perspektywami rozwoju katalizy kowalencyjnej w oparciu o ich zastosowania. Przedstawiony w tej części materiał stanowi syntetyczną całość i uzasadnia podjęcie problemów badawczych reprezentowanych

wynikami opublikowanymi w trzech oryginalnych pozycjach literaturowych. Prezentacja stanu wiedzy opatrzona jest zgrabną formą edytorską w postaci rysunków i schematów, również przedstawiających mechanizmy reakcji, co w moim mniemaniu jest niezbędną podstawą zrozumienia procesów zmierzających ku powstaniu produktu, umożliwiającą projektowanie cykli katalitycznych i dobór odpowiedniego katalizatora. Natomiast Wstęp jest raczej ubogi w przedstawienie czynników odpowiedzialnych za transfer chiralności z katalizatora na produkt, pomimo tego, że prace oryginalne wchodzące w skład niniejszego cyklu artykułów dotyczą tej tematyki w sposób istotny. Widoczny w redakcji tego rozdziału rozprawy entuzjazm autora jest zjawiskiem pozytywnym, jednak styl potrafi zaskoczyć stwierdzeniami typu „zagwozdka” (strona 17, Wprowadzenie) lub innych żargonowych stwierdzeń lub niefortunnych tłumaczeń jak „*ketoestry*” lub „*stłoczenie steryczne*”. Przytoczona praca profesora Rovisa (strona 26 we Wprowadzeniu) przedstawiona na schemacie 13 nie zawiera danych dotyczących źródła użytego promieniowania. Dalszy podrozdział dotyczący kierunków aktywacji aldehydów przez NHC nie dotyczy tylko aldehydów, jak przedstawia schemat 14 i 15, a raczej metod aktywacji w ogólności. Warte rozwagi byłoby inne sformułowanie nazwy podrozdziału. Dodatkowo, przytoczone przykłady nie wskazują na kolejną możliwość i tak szerokich zastosowań kowalencyjnej katalizy z użyciem katalizatorów NHC, jaką jest odwracalne przyłączenie do akceptora Michaela w pozycję beta układu sprzężonego, na jaką wskazują choćby ostatnie prace grupy profesora Luptona (Lydia Scott, Yuji Nakano, Changhe Zhang, David W. Lupton* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10299 oraz Song Bae, Changhe Zhang, Rachel M. Gillard, David W. Lupton* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 131, 13504). Praca prof. Luptona przytoczona we wstępie (strona 41 rozprawy) obarczona jest błędnym schematem, w którym to w produkcie znika podstawnik R^1 , a podstawnik R^4 nie wskazuje na grupę estrową, a w szczególności estry fenoli.

Lektura Wprowadzenia, jakkolwiek zgrabna i rzeczowa, nie zawiera ogólnego schematu otrzymywania chiralnych soli triazoliowych, który w moim przekonaniu dopełniałby całość i wskazywał na źródła chiralności użytych w syntezie substratów, a tym samym wskazało na istotne ograniczenie, kiedy katalizator NHC oparty jest na szkielecie związku z tzw. *chiral pool*. Szczegółowe rozważania roli podstawnika *N*-arylowego w katalizatorach NHC, jak na stronie 45 Wprowadzenia, mogłyby być opatrzone stosowną szatą graficzną i przytoczonymi danymi mechanistycznymi. Warto podkreślić, że autor przywołuje ten problem na dalszych kartach rozprawy.

Omówienie wyników własnych z komentarzem do artykułu D2 w pracy zasługuje na uznanie, ale przedstawienie graficzne problemu omawianego na stronie 54 z pewnością poprawiłoby odbiór treści i uatrakcyjniło lekturę. Ponadto, argument poddawania pod dyskusję nadmiarów powyżej 99% jest wątpliwy ze względu na ograniczenia samej metody pomiaru i błędów z tym związanych. Nie zmienia to jednak rangi przytoczonych wyników, których poziomy enancjoselektywności są imponujące. Lektura tej części rozprawy rodzi jednak pytania o wpływ budowy substratu, a w szczególności grupy **R** w pochodnych **144**, na reaktywność w przypadku niewielkiej zmiany wobec zamiany grupy butylowej (wydajność 63%) na *n*-

heksylową i związany z tym dramatyczny spadek wydajności do 17% albo zupełny jej zanik w przypadku gdy **R** jest grupą fenylową. Warto dodać, że wątek jest poruszony na kartach oryginalnego artykułu, a w tym miejscu rozprawy mógłby być szerzej omówiony.

W kolejnym z podrozdziałów został poruszony problem Funkcjonalizacji hydroksychromenononów w pozycji C2 (praca D3). Ciekawe wprowadzenie jasno wskazuje na pomysł zastosowania ynali i płynącą z tego poprawę stereoselektywności w porównaniu z wynikami otrzymanymi w przypadki użycia aldehydu α -bromocynamonowego. Równie warte uwagi jest zastosowanie gąbki protonowej jako odczynnika wiążącego proton w sposób nieodwracalny. W tym miejscu należy wskazać, że Tabela 2 na stronie 60 wskazuje sita molekularne jako zasady. Podobnie jak w oryginalnym artykule powinno być raczej dodatek. Kolejne schematy 38 i 39 podrozdziału prezentują zakres skuteczności metody wobec zmiany struktury hydroksychromenonu, a dalej ynalu. Prezentowane wyniki wskazują na formowanie produktów z dobrymi lub bardzo dobrymi enancjoselektywnościami. Wyjątki stanowią związki oznaczone **156iaa**, **156afa** oraz w przypadku znaczącego spadku wydajności produktu, **156apa**. Niestety, nie odnaleziono w tekście próby racjonalizacji tych wyników. Podobnie, wzmiankowana utrata czystości optycznej otrzymywanych amidów jest intrygująca i zasługuje na głębszą analizę. Rozprawa dodatkowo zyskałaby, gdyby zaproponowany został potencjalny model stereochemiczny w oparciu o niebanalny mechanizm przegrupowania Coatesa-Claisena.

Natomiast wersja przegrupowania *aza*-Coatesa-Claisena stanowi treść ostatniego z podrozdziałów przedstawiających oryginalne wyniki badań doktoranta. Wprowadzenie do podrozdziału ze znacznym naciskiem na relację struktura produktu-aktywność biologiczna mogłaby być opatrzona stosownymi przykładami związków. Termin *względnie podobne*, jest w moim przekonaniu nieściśły. Zastanawiające jest także, dlaczego autor ucieka od przedstawienia i szerszej dyskusji nad usiłowaniami przeprowadzenia procesu w sposób stereoselektywny. W artykule oryginalnym, który z natury przyjmuje hermetyczną i skrótową postać, stosowna tabela przedstawia moim zdaniem wartościowe wyniki, które będą niezwykle pomocne dla innych badaczy. Stwierdzenie przytoczone przez doktoranta w Podsumowaniach i wnioskach jest zatem zbyt stanowcze. Nadmiar produktu 67% ee wskazuje przecież na pewną selektywność w preferencyjnym formowaniu jednego enancjomerów w przewodzie.

Mocną stroną tej części rozprawy jest zakres stosowalności opracowanego układu katalitycznego. Szeroka gama produktów otrzymana została z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami. Wskazano również na ograniczenia metody (związek **166tba**), a także aplikacje syntetycznie polegające na przekształceniach otrzymanego produktu **166aaa**. Niemniej jednak zauważyłem, że schemat 44 jest odmienny od przedstawionego w oryginalnej publikacji. W reakcji z chlorkiem i bromkiem benzylu zabrakło wiązania podwójnego. Ostatnia z wymienionych reakcji jest niezwykle ciekawa i zasługuje na szerszy komentarz dotyczący jej przebiegu.

Reasumując, chciałbym podkreślić, że cele badawcze zdefiniowane we wstępie zostały zrealizowane. Przedstawiony zbiór czterech publikacji, w tym przegląd literaturowy i trzy prace z oryginalnymi wynikami eksperymentów, stanowią zwarty zbiór tematycznie powiązanych artykułów. Prace omawiane w tekście niniejszej rozprawy, przygotowanej w sposób staranny, bez rażących błędów. Styl prowadzenia dyskusji wraz z używanym językiem jest miejscami trudny w odbiorze. Jednakże błędów merytorycznych nie znaleziono. Pomniejsze wskazano omawiając poszczególne części rozprawy. Niemniej jednak, termin „*asymetryczny atom węgla*” pojawiający się co najmniej dwa razy na łamach rozprawy jest niepoprawny.

Podniesione powyżej uwagi nie uchybiają wartości merytorycznej rozprawy. Publikacje naukowe stanowiące podsumowanie badań prowadzonych przez Pana Dzieszowskiego stanowią oryginalny wkład w rozwój katalizy asymetrycznej. Opublikowane zostały w wydawnictwach cieszących się renomą w środowisku naukowym i przeszły surową ocenę merytoryczną i techniczną. A zatem, tożsamość produktów i pozostałe dane analityczne stanowią mocny dowód na powstawanie, strukturę i skład enancjomeryczny produktów. Przegląd literaturowy, którego doktorant jest współautorem, to dowód na zdolność kompilacji materiału i przedstawienie go w sposób klarowny. Oświadczenia o wkładzie merytorycznym w przypadku publikacji wieloautorskich jasno wskazują na rolę doktoranta w dziele finalnym, jakim jest artykuł naukowy.

Na podstawie wyżej przytoczonych wniosków stwierdzam, że rozprawa doktorska Pan mgr. Krzysztofa Dzieszowskiego spełnia wymagania formalne określone w przepisach stosownej ustawy. Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA
KATEDRA CHEMII BIOORGANICZNEJ
(K16W03D10)
50-370 Wrocław, Wybrzeże Wyspiańskiego 27
tel. 71 320 24 27
NIP 8960005851 (1)

