



Warszawa 9 marca 2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgra Krzysztofa Dzieszковского

Zatytułowanej „Wykorzystanie *N*-heterocyklicznych karbenów w nowych organokatalitycznych strategiach reakcji anulacji”

przedstawionej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemicznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Praca doktorska mgr. Krzysztofa Dzieszковского została wykonana na Wydziale Chemicznym Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod kierunkiem dr hab. Zbigniewa Rafińskiego. Praca dotyczy rozwoju metod syntezy w oparciu o reakcje katalizowane *N*-heterocyklicznymi karbenami (NHC), czym wpisuje się w tematykę z powodzeniem realizowaną przez promotora. Głównym celem pracy było opracowanie nowych metod syntezy nieracemicznych związków heterocyklicznych na drodze reakcji anulacji w obecności NHC jako organokatalizatorów.

Dysertacja została przygotowana jako cykl czterech publikacji opatrzonych stosownym komentarzem, w tym jednej pracy przeglądowej. Prace oryginalne ogłoszone zostały w liczących się czasopismach ogólnchemicznych (*Chemical Communications*) lub z obszaru chemii organicznej (*Advanced Synthesis & Catalysis* i *Journal of Organic Chemistry*) o dobrych współczynnikach wpływu (IF 4.4 - 6.2). We wszystkich tych pracach Pan Dzieszkowski jest pierwszym autorem, a oświadczenia współautorów nie pozostawiają wątpliwości co do wiodącej roli Doktoranta w realizacji opisywanych badań.

Formalnie rozprawa została przedstawiona na 164 stronach. Nie bardzo rozumiem, co skłoniło Autora do druku jednostronnego, czyniąc dzieło grubym na 24 mm i ważącym ponad kilogram (1046 g). Zasadnicze elementy dysertacji stanowią: wprowadzenie, będące w istocie tłem literaturowym dla przedstawionego dalej celu i zakresu pracy oraz omówienia wyników badań. Całość dopełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, podsumowanie i wnioski, wykaz skrótów, wykaz publikacji, oświadczenia współautorów, pozostały dorobek naukowy oraz spis cytowanej literatury. Krótki rozdział opisujący dorobek naukowy Doktoranta dokumentuje współautorstwo aż w 8 pracach niewchodzących w skład rozprawy oraz wystąpienia (postery lub komunikaty) na 20 konferencjach naukowych, zazwyczaj krajowych. Większość tych prac jest tematycznie dość odległa od recenzowanej rozprawy, co dowodzi szerokich zainteresowań naukowych magistra Dzieszковского, a rozmiar dorobku Jego dużego zaangażowania i efektywnej pracy jako eksperymentatora.

Wprowadzenie, podzielono na osiem podrozdziałów, w tym dwóch wstępnych, poświęconych ogólnym właściwościom karbenów i kierunkom aktywacji aldehydów przez NHC oraz trzech omawiających najważniejsze z punktu widzenia rozprawy reakcje katalizowane



karbenami - benzoinowej, Stettera oraz przegrupowaniu Coatesa-Claisena. Wprowadzenie domykają podrozdziały poświęcone przeglądowi karbenów NHC jako katalizatorów oraz rysujące perspektywy rozwoju katalizy NHC. Taki dobór materiału jest celny i zarysowuje nieorientowanemu w tematyce czytelnikowi tło dla omawianych dalej badań. Jako szczególnie trafne i dobrze napisane oceniam te dwa ostatnie rozdziały. Z kolei, w ważnym z punktu widzenia zrozumienia chemii karbinów podrozdziale poświęconym ich właściwościom i stabilności znalazło się kilka błędów i nieścisłości. Nie spotkałem się w literaturze z nazywaniem addycji dichlorokarbenów do olefin reakcją Mąkoszy. Transformacja ta była znana na długo przed pracami Mąkoszy na temat generowania rzeczonoego karbenu w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC), np. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162–6165. Z lektury tego podrozdziału wynika, że karbeny tripletowe są elektrofilowe, a singletowe nukleofilowe, co nie jest prawdą. Ze względu na posiadane w swej strukturze zarówno zajętego, jak i pustego orbitala, karbeny singletowe mogą wstępować w reakcje zarówno z partnerami elektrofilowymi, jak i nukleofilowymi. Polecam lekturę klasycznej pracy Mossa (*J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1770–1776) oraz nieco nowszą Mieusseta i Brinkera (*J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1553–1558). Reaktywność karbenów tripletowych, zachowujących się jak dirodniki, również wymyka się prostym podziałom elektrofilowe/nukleofilowe.

Materiał stanowiący treść trzech podrozdziałów dotyczących omówienia reakcji benzoinowej, Stettera oraz przegrupowaniu Coatesa-Claisena jest dobrze dobrany i stanowi adekwatne wprowadzenie do prowadzonych przez Doktoranta badań. Ograniczony jest jednak w dużej mierze do kronikarskiego zestawienia najważniejszych prac z punktu widzenia syntetyka. Autor prezentuje wprawdzie w tej części również proponowane mechanizmy reakcji, jednak próżno szukać dyskusji odnośnie mechanizmów przeniesienia chiralności z katalizatora na cząsteczki produktu. Spory wkład w zrozumienie diskutowanych transformacji wniosłoby zastosowanie metod chemii obliczeniowej. Jest to kompletnie pominięte w dysertacji. Wysoko oceniam, z kolei, dyskusję w rozdziale poświęconym przeglądowi katalizatorów NHC. Autor porusza kwestię relacji między strukturą karbenu NHC na jego efektywnością jako katalizatora oraz zwraca uwagę na pułapki w jakie można wpaść przy doborze odpowiedniego katalizatora dla nowej reakcji.

W części poświęconej reakcji benzoinowej trudno mi się zgodzić ze stwierdzeniem „W przypadku międzycząsteczkowej reakcji benzoinowej, podobnie jak w przypadku reakcji wewnątrzcząsteczkowej, najprostszą metodą zachowania wysokiej chemoselektywności reakcji jest zastosowanie ketonu jako jednego z substratów”. W istocie aktywne ketony, np. trifluoroacetofenon lub α -ketoestry, dobrze wступują w omawianą reakcję, jednak już proste ketony np. acetofenon nie są dobrymi partnerami.

Główną zawartość merytoryczną stanowi omówienie wyników badań zawartych w trzech pracach oryginalnych (D2-D4). Publikacje te zawierają istotne elementy nowości naukowej, prezentują użyteczne procedury syntetyczne o zadowalającym zakresie stosowalności, a prezentowane wyniki są rzetelnie i jasno opisane. Każda z nich została pozytywnie oceniona przez redaktora oraz co najmniej dwóch recenzentów czasopism o dobrze ugruntowanej renomie. Warto również nadmienić, że z punktu widzenia warsztatu naukowego wyniki są dobrze udokumentowane, a wszystkie otrzymane związki są prawidłowo scharakteryzowane, również pod względem akceptowalnej czystości. Słabszą stroną zaprezentowanych prac, jest brak badań mechanistycznych oraz głębszej dyskusji i racjonalnego wytłumaczenia efektywności, w



szczegółności stereochemicznej, używanych katalizatorów. Dobrym uzupełnieniem prac eksperymentalnych byłyby badania DFT.

Omówienie poszczególnych prac ma bardziej charakter suchego opisu uzyskanych wyników niż wnikliwej dyskusji. Rozpoczyna się od przedstawienia celu danej części badań, lecz jest właściwie pozbawiona uzasadnienia i przywołania najważniejszych, zbliżonych doniesień literaturowych (w większości omawianych w części literaturowej), co utrudnia niezorientowanemu w dziedzinie czytelnikowi ocenę wagi i nowości podejmowanego problemu. Na przykład procedura opisana w publikacji D2 jest koncepcyjnie i metodologicznie podobna (zbliżone warunki, taki sam katalizator) do prac Rovisa (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876–8877 i *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11477–11482.) dotyczących anulacji prowadzących do powstania pierścienia pięciocłonowego. Autorzy podają nawet jeden przykład reakcji prowadzącej do chromanonu z czwórzędowym centrum stereogenicznym, podobnego do tych otrzymywanych przez Doktoranta. Następnie jasno i skrupulatnie omówiony jest proces optymalizacji warunków oraz zakres stosowalności metody. W tym miejscu warto byłoby szerzej wspomnieć o ograniczeniach opracowanych metodologii. W szczególności interesujące jest:

- Czy w procedurze opisanej w publikacji D2 badane były inne akceptory Michaela, ale nie uzyskano zadowalających wyników?
- Jaka jest przyczyna barku reaktywności substratu zawierającego grupę fenyłową w pozycji β akceptora Michaela? Znana jest taka reakcja związku typu 144 z $R=Ph$ katalizowana achiralnym karbenem (*Synlett* **2005**, 155–157). Ponadto, Rovis uzyskiwał akceptowane wyniki (55%, 99% ee) z analogicznym α,β -nienasyconym ketonem (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876–8877).

Istotnym niedociągnięciem jest brak dyskusji mechanizmu reakcji. Ogólne mechanizmy reakcji omówione zostały wprowadzić we wprowadzeniu, brakuje jednak propozycji modelu stereochemicznego badanych reakcji. Intrygująca jest też rola podstawnika arylowego w strukturze katalizatora (pobieżnie wspomniana we wprowadzeniu). Dlaczego w pracy D2 kluczowy jest karben N-podstawiony grupą pentafluorofenyłową (i dlaczego nieaktywne są katalizatory podstawione grupami fenyłowymi lub mezytyłowymi), a w metodzie opisanej w publikacji D3 najlepiej działa karben z grupą mezytyłową (czy inne były testowane?). Chętnie poznałbym opinię Doktoranta na ten temat oraz Jego propozycje modeli stereochemicznych tłumaczących stereoselektywność badanych reakcji. W tabeli 1 na stronie 53 w pozycji 2 powinno być jasno zaznaczone, że powstaje przeciwny izomer produktu, np. poprzez podanie konfiguracji absolutnej w nawiasie lub ujemnej wartości ee.

Pod względem redakcyjnym dysertacja przygotowana jest starannie, chociaż wprowadzenie kolorów do schematów dodałoby jej nieco życia i poprawiło czytelność. Na schemacie 23 i 26 dostrzegłem drobne błędy edytorskie (odpowiednio: nieprawidłowa pozycja grupy R_2 oraz w związku **112** powinno być R_2). Praca napisana jest w sposób zrozumiały i poprawny, bez zbędnych zwrotów żargonowych. Autor nie wystrzegł się jednak kilku błędów językowych. W języku polskim zarówno imiona, jak i nazwiska się odmienia. Autor jednak podchodzi do tej kwestii dość frywolnie. Np. na stronie 21 pisze „[...] grupy Endersa i Suzuki” zamiast Endersa i Suzuki’ego, a na str. 14 „Guy Bertranda i Anthonego Josepha” zamiast Guy’a Bertranda i Anthony’ego Josepha. Na stronie 42 powinno być liczba reakcji a nie ich ilość. Reakcje są wszakże policzalne. Odnośnie języka technicznego, określenie „chiralny atom węgla” (str. 34) nie jest poprawne (choć często używane, również w podręcznikach), a w tym kontekście



odpowiednie byłoby centrum stereogeniczne; chiralność jest cechą całego obiektu (tu cząsteczki). Poprawną formą jest deprotonowanie a nie deprotonacja (str. 17). Na stronie 36 podpis rysunku 3 jest nieporwany. Przedstawione są tam stany przejściowe a nie produkty pośrednie. *Nota bene* w stanie przejściowym jedno z wiązań C-O jest częściowo zerwane i powinno być narysowane linią przerywaną (również na Rys 4, str 40).

Podsumowując, Doktorant zaprezentował serię nowych metod syntezy związków heterocyklicznych opartych o katalizę N-heterocyklicznymi karbenami. Opisane w dysertacji badania zostały zrealizowane na wysokim poziomie i opublikowane w prestiżowych periodykach, a co za tym idzie znalazły również uznanie recenzentów i edytorów stawiających wysokie wymagania publikowanym tam artykułom. Tym samym stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymogi właściwej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym i wnoszę o dopuszczenie mgra Krzysztofa Dzieszowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, mając na uwadze wysoką rangę naukową wyników stanowiących podstawę niniejszej dysertacji, ciekawe rozwiązania metodologiczne, jak i szerokie zainteresowania naukowe mgra Krzysztofa Dzieszowskiego potwierdzone licznymi publikacjami wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Wojciech Chaładaj