Dr hab. inż. Michał Fedoryński

Politechnika Warszawska

Wydział Chemiczny

Warszawa, 9 lutego 2024

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Jakuba Brześkiewicza

Katalizowana metalami przejściowymi synteza oraz funkcjonalizacja ketonitronów

Przedstawiona do recenzji rozprawa mgr. inż. Jakuba Brześkiewicza została wykonana w Zespole XIV Instytutu Chemii Organicznej PAN (nie jest jasne w ciągu jakiego czasu), jej promotorem jest dr hab. Rafał Loska. Stanowi ją monotematyczny cykl trzech publikacji, opublikowanych w latach 2022 i 2023 (*Org. Lett.*, *J. Org. Chem.* i *Adv. Synth. & Catal.*, a więc czasopisma z górnej półki), wraz z komentarzem. Ten ostatni składa się ze streszczenia, opisu celu i założeń badań, wstępu literaturowego, opisu badań własnych, podsumowania i bibliografii, obejmującej 48 pozycji.

Mgr J. Brześkiewicz przedstawił w rozprawie doktorskiej wyniki trzech powiązanych ze sobą projektów, dotyczących syntezy ketonitronów i dalszej ich funkcjonalizacji z zastosowaniem kompleksów metali przejściowych. Nitrony – 1,3-dipole – są kluczowymi związkami przejściowymi w syntezach wielu substancji biologicznie czynnych, zawierających atom azotu. Ich struktura umożliwia reakcje z partnerami nukleofilowymi, rodnikami, funkcjonalizację wiązania węgiel-wodór, reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej i wiele innych. Wybór tematu rozprawy jest w pełni uzasadniony.

Doktorant opracował, na podstawie przesłanki literaturowej (synteza pochodnych benzocyklobutenonu w katalizowanej kompleksami palladu reakcji wewnątrzcząsteczkowego sprzęgania wiązania C-H grupy formylowej pochodnych aldehydu (2-bromofenylo)octowego z podstawnikiem bromoarylowym), własną koncepcję syntezy nitronowych analogów benzocyklobutenonu – benzocyklobutenitronów. Wykazał użyteczność syntetyczną tej nieznanej dotąd klasy związków, m.in. w reakcjach cykloaddycji 1,3-dipolarnej (z *N*-metyloimidem kwasu maleinowego i benzynem), prowadzących do pochodnych izoksazolidyny. Stosując łatwo dostępne (w trójetapowej syntezie) nitrony, w których podstawnik 2-bromobenzylowy był połączony z azotowym końcem nitronu, w katalizowanej palladem cyklizacji doktorant otrzymał serię *N*-tlenków izoindoli. Wykorzystał je w interesujących, również mechanistycznie, procesach prowadzących do m.in. spirocyklicznych izoksazolidyn czy policyklicznej soli izochinoliniowej. Na szczególną uwagę zasługują reakcje *N*-tlenków izoindoli z węglanami allenylometylowymi, katalizowane przez związki kobaltu(III).

Tworzący się w tych reakcjach 2-podstawiony 1,3-dien wstępował w wewnątrzcząsteczkowe reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej z utworzeniem skomplikowanych spirocyklicznych izoindolin i pirolidyn. Podziwiam wyobraźnię przestrzenną autora (i zapewne promotora), która umożliwiła zaplanowanie tych eleganckich syntez.

To bardzo krótkie streszczenie (usprawiedliwione opublikowaniem całości wyników w recenzowanych wiodących czasopismach) nie oddaje ogromu profesjonalnie wykonanej pracy doktoranta włożonej w realizację zamierzonego celu. Rozprawa wnosi istotny element nowości naukowej do badanej dziedziny, doktorant wykazał się bardzo dobrym przygotowaniem z chemii organicznej, umiejętnością planowania eksperymentów i ich przeprowadzania, znajomością współczesnych metod analitycznych i spektralnych. A także pewną zawziętością – w wielu przypadkach badane reakcje wymagały dość żmudnej optymalizacji. Autor opisał także negatywne wyniki badań, co zdarza się nie często, a co może znakomicie ułatwiać życie przyszłym badaczom działającym w tej dziedzinie. Nie mam merytorycznych uwag krytycznych do tej części pracy.

We wstępie literaturowym autor skrótowo omówił miejsce i rolę nitronów w syntezie organicznej, metody ich syntezy ze szczególnym podkreśleniem syntez wykorzystujących metale przejściowe oraz arbitralnie wybrane (katalizowane metalami przejściowymi) przykłady reakcji tych aktywnych związków. Rozdział ten, mimo względnie dużej objętości, pozostawia pewien niedosyt. Zdaję sobie sprawę z dyskusyjności tego stwierdzenia. Omawiając katalizowane metalami przejściowymi przemiany nitronów (rozdział 2.3) autor w kilku przypadkach, niezbyt trafnie moim zdaniem, dobrał przykłady. Powinny one wykazywać użyteczność/wyższość syntez z udziałem nitronów w porównaniu z innymi, możliwymi do wyobrażenia, drogami prowadzącymi do danego produktu. Tak jest w większości dyskutowanych reakcji, ale nie zawsze. Na str. 35 autor reklamuje (ods. 38) katalizowaną kompleksem rodu(III) reakcję *C*-arylonitronów z diarylocyklopropenonami, prowadzącą do 2,3-diarylo-α-naftoli. Wydaje się, że prostszym sposobem syntezy tego typu połączeń jest (opisana w *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5468) reakcja aldehydu ftalowego z diaryloacetylenami, prowadzona wobec $NbCl_3$/DME (produkt handlowy). Na str. 33-34 doktorant przedstawia – jako przykład funkcjonalizacji pierścienia aromatycznego *C*-arylonitronu – ciekawą mechanistycznie syntezę 2-nitro-3-aryloindenów z odpowiedniego nitronu i nitroalkenu, katalizowaną przez kompleks rodu(III). Nie mam dowodów na piśmie, sądzę jednak że związki tego typu można uzyskać drogą nitrowania łatwo dostępnego 3-fenyloindenu łagodnym czynnikiem nitrującym. Uważam, że w bibliografii związanej ze wstępem literaturowym należało uwzględnić przegląd z *Organic Reactions*, **2017**, *94*, 1-159, traktujący o cykloaddycjach cyklicznych nitronów do alkenów.

Opisy syntez i doświadczeń, zamieszczone zarówno w artykułach, jak i w *Supplementary materials* do wszystkich publikacji stanowiących podstawę doktoratu, są przedstawione wyczerpująco, umożliwiają ich odtworzenie, a identyfikacja produktów nie budzi wątpliwości. Zastanawiam się dlaczego autor w procesach dimetylowania 2-bromoaryloacetonitryli czy benzylowania 2-arylopropionitryli nie stosował katalizy międzyfazowej jako układu zasada-rozpuszczalnik, a wybrał układ *t*-BuOK/THF/NMP, co wymaga ściśle bezwodnych warunków, atmosfery gazu obojętnego itp. Podobnie, cyjanowanie pochodnych bromku benzylu realizował w układzie KCN/DMF/H_2O, a nie w warunkach katalizy międzyfazowej. Podejrzewam, że znam odpowiedź, chciałbym jednak usłyszeć ją od doktoranta.

Lekturę pracy ułatwiają, starannie wykonane z użyciem kolorów we fragmentach wzorów, schematy i równania. Niestety omówione wyniki, które oceniam wysoko, jak i rozdział literaturowy, zostały w komentarzu przedstawione w sposób, który oceniam znacznie niżej. Autor bowiem niemal na każdej stronie toczy ciężkie boje z językiem Mickiewicza i rzadko wychodzi z nich zwycięsko (kalki z angielskiego, błędna składnia, niezgodność przypadków, zbędne słowa, zbitki spółgłosek: „w wcześniej", „z związkami", często „wyjściowy substrat", „na wskutek" – jest tego dużo, zaznaczyłem w tekście). Nie umniejsza to w istotny sposób wartości pracy, powodowało jednak często nerwowe reakcje recenzenta.

Niechętnie piszę te cierpkie uwagi – znam Kubę niemal od dziecka – od czasu, gdy był licealistą w XIV LO im. St. Staszica w Warszawie. Prowadziłem wtedy wykłady dla zainteresowanych chemią organiczną uczniów tegoż liceum. Jakub był jednym z najbardziej aktywnych słuchaczy, byłem pełen podziwu dla jego zdecydowanie ponadlicealnej wiedzy z zakresu chemii organicznej i umiejętności jej wykorzystywania do rozwiązywania całkiem skomplikowanych problemów syntetycznych (i to mu pozostało!). Mam nadzieję, że potraktuje on te złośliwości jako wynikającą z życzliwości ojcowską przyganę wypowiedzianą w trosce o jego dalszy rozwój naukowy.

Warto wspomnieć, że doktorant jest współautorem czterech publikacji niezwiązanych z tematyką rozprawy doktorskiej, z czego trzy dotyczą badań reakcji VNS, oraz trzech posterów przedstawionych na konferencjach międzynarodowych. W spisie tych ostatnich brakuje odnośników do materiałów konferencyjnych – przynajmniej w przypadku YC 2017 takie materiały były opublikowane.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr. inż. Jakuba Brześkiewicza jest przykładem dobrej i rzetelnie wykonanej roboty chemicznej. Spełnia wszystkie ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane pracom doktorskim i wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie jej autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uwagi redakcyjno-techniczne:

Str. 20, schemat 5 – wiem, że bardzo trudno narysować wzór *Carinatine A* i jej pochodnej. Dopiero po obejrzeniu pod lupą widać, że dzieło autora jest poprawne, ale można było odrobinę „powyginać" wiązania, co uczyniłoby rysunek przejrzystszym.

Str. 21, schemat 6 – wzór związku 3 błędny/niejasny.

Str. 21 – „[...] synteza wymaga użycia związku litoorganicznego co w znacznym stopniu ogranicza jej funkcjonalność" – ?.

Str. 23, schemat 10 – błędne oznaczenie podstawników, na rysunku regioizomery nitronów są identyczne, a miały być różne.

Str. 23 – „[...] wszystkie z wymienionych metod utleniania łączy jedna wspólna wada – selektywność" – chodzi oczywiście o brak selektywności.

Str. 25, schemat 13 – związek 15 nie jest polihydroksynitronem, a tak go zaanonsowano na str. 24.

Str. 25, schemat 14 – we wzorze 24 pojawia się, nie wiadomo skąd, grupa alkilowa R.

Str. 28 i gdzieś jeszcze – przyznaję bez bicia, że nie znam reakcji Chan-Lama.

Str. 29 – „[...] głównie pochodne diazomalonianu metylu" – a jakie są pochodne diazomalonianu dimetylu?

Str. 30, schemat 25 – związek 63 (ArBr) powinien być narysowany nad strzałką.

Str. 31 i 32 – odpowiednio trzeci wiersz od dołu i pierwszy od góry – schemat 26, a nie 25.

Str. 42 – przydałby się komentarz na temat braku izomerów związków 162 i 167.

Str. 44, schemat 42 – struktura krystalograficzna 179, a nie 178.

Str. 50 (i kilkakrotnie poprzednio) – numery związków czasem wytłuszczone, a czasem nie.

Str. 50, czwarta linijka pod schematem – schemat 49, a nie 48

Str. 52, schemat 51 – jaka jest wydajność związku 237? – ważne, bo autor wyciąga bardzo istotne dla siebie wnioski.

Str. 53, tabela 3 – powinno być: wydajność (239:240), a nie 237:238.

Str. 53 – kwas 1-metylocykloheksanokarboksylowy, a nie 1-metylocykloheksylokarboksylowy (podobnie podpis pod schematem 52).