



Warszawa, 19 lutego 2024

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr. inż. Jakuba Brzeškiewicz

„Katalizowana metalami przejściowymi synteza oraz funkcjonalizacja ketonitronów”

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr. inż. Jakuba Brzeškiewicza podsumowuje prace badawcze wykonane przez Doktoranta w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem dr. hab. Rafała Loski. Podjęte w rozprawie problemy dotyczą syntezy ketonitronów przy użyciu metali przejściowych oraz ich następczej funkcjonalizacji i dobrze wpisują się w obszar zainteresowań Promotora. Dysertacja ma postać zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych (zgodnie z art. 187 ust. 3 ustawy), opatrzonego podsumowaniem w języku polskim i uzupełnionego o deklaracje współautorów.

Praca rozpoczyna się od wskazania źródeł finansowania prowadzonych badań, spisu publikacji, których współautorem jest Kandydat, spisu konferencji, na których prezentował uzyskane wyniki, wykazu stosowanych skrótów oraz krótkiego streszczenia (w języku polskim i angielskim), wprowadzającego czytelnika w tematykę badań. Już w tej części Rozprawy widać dużą dojrzałość naukową Doktoranta, ponieważ nie tylko był w stanie samodzielnie pozyskać środki na badania (był kierownikiem dwóch grantów – NCN Preludium 19 oraz Diamentowego Grantu VIII), ale także, poza trzema publikacjami wchodzącymi w skład Dysertacji, był współautorem kolejnych czterech artykułów, i mimo że prawdopodobnie w części z nich zawarte były wyniki uzyskane w trakcie wykonywania pracy magisterskiej, daje to imponujący dorobek biorąc pod uwagę młody wiek Kandydata.

Po zdefiniowaniu celu pracy Doktorant w zwięzły sposób przedstawił, oparty na 44 odnośnikach i ilustrowany 38 schematami, przegląd literatury poświęcony roli nitronów w chemii organicznej, metodom ich syntezy, zarówno klasycznym jak i wykorzystującym katalizatory oparte na metalach przejściowych oraz dalszym transformacjom, którym mogą ulegać. Przegląd literaturowy stanowi bardzo dobre wprowadzenie do wyników badań własnych opisanych w trzech publikacjach oryginalnych stanowiących merytoryczną podstawę ocenianej rozprawy doktorskiej. Warto tutaj podkreślić, że w każdej z nich Kandydat jest pierwszym autorem, wykonał samodzielnie praktycznie wszystkie eksperymenty, a jedynym współautorem jest Promotor.

Mgr. inż. Brzeškiewicz rozpoczął badania od opracowania katalizowanej octanem palladu reakcji C-H aktywacji aldonitronów prowadzącej do benzocyklobutenitronów (*Org. Lett.* **2022**, *24*, 3960–3964). Optymalizacja warunków procesu obejmująca dobór liganda fosfinowego, rozpuszczalnika, temperatury oraz zasady pozwoliła na znalezienie najlepszych warunków prowadzenia wewnątrzcząsteczkowego sprzęgania wiązania C-H aldonitronu z podstawnikiem bromoarylowym umieszczonym na C-końcu. Aby wykazać ogólną użyteczność opracowanej metodologii, warunki te (zastosowanie dppe jako ligandu, Cs₂CO₃ jako zasady, toluen, 100 °C) zostały zastosowane w reakcjach modelowych substratów zawierających różne podstawniki w kluczowych pozycjach cząsteczki.



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

Doktorant wykazał, że dobre lub bardzo dobre wydajności mogą być uzyskane dla nitronów zawierający zarówno elektronoakceptorowe jak i elektronodonorowe grupy funkcyjne w pierścieniu arylo- wym aldonitronu, choć przy większej zawadzie sterycznej konieczne było zwiększenie temperatury lub zamiana ligandu fosfinowego dppe na BINAP. Co więcej, modyfikacje podstawników w pozycji α nitronu nie wpływały istotnie na wydajność produktu, chociaż zastąpienie jednego z nich przez atom wodoru znacząco obniżało wydajność, a substrat z dwoma atomami wodoru w pozycji α nitronu ulegał rozkładowi w trakcie reakcji. Dalsze badania wykazały jeszcze kilka ograniczeń opracowanej metodologii (na przykład zastąpienie grupy metylowej na atomie azotu ugrupowaniem allilowym, czy zamiana podstawnika bromoarylowego jego tiofenowym analogiem), niemniej jednak pozwala ona na uzyskanie szeregu wartościowych związków. W następnej kolejności Doktorant zajął się transformacjami otrzymanych benzcyklobutenitronów przekształcając je między innymi w izoksazolidyny czy fluoropochodne β -laktamów. Jednym z ważniejszych eksperymentów było przeprowadzenie syntezy wybranego ketonitronu z 2,5 g odpowiedniego aldonitronu i wykazanie, że zwiększenie skali nie ma istotnego wpływu na wydajność reakcji.

Następnie Doktorant skoncentrował się na reakcjach substratów w których podstawnik bromoarylowy znajdował się przy N -końcu nitronu, a nie jak w poprzednim projekcie przy jego C -końcu (*J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 2385–2392). Również w tym przypadku konieczna była optymalizacja warunków procesu, ponieważ prowadzenie reakcji w sposób opracowany w pierwszym projekcie pozwalało na uzyskanie tylko śladów oczekiwanego produktu. Tym razem kluczowe okazało się zastosowanie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ jako katalizatora, kwasu piwalowego jako dodatku oraz prowadzenie reakcji w acetonitrylu przez 24 godziny. Również ta reakcja okazała się dość uniwersalna i pozwalała na wydajne przekształcanie aldonitronów zawierających różne podstawniki na węglu α w sąsiedztwie atomu azotu, chociaż ich zastąpienie atomem lub atomami wodoru znacząco zmniejszało wydajność lub powodowało rozpad substratu. Co więcej, reakcja przebiegała z dobrymi wydajnościami dla związków zawierających dodatkowe grupy funkcyjne w pierścieniu bromoarylowym, chociaż dla podstawników elektornodonorowych, czy też tworzących dużą zawadę steryczną przy wiązaniu C -Br biorącym udział w C -H aktywacji konieczne było zastosowanie podwyższonej temperatury. W dalszej kolejności Doktorant przeprowadził szereg transformacji otrzymanych N -tlenków izoindoli, między innymi 1,3-dipolarną cykloaddycję prowadzącą do spirocyklicznych izoksazolidyn, addycję nukleofilową odczynników Grignarda czy przegrupowaniu w obecności acetylenodikarboksyłanu dimetylu. Dodatkowo mgr inż. Brześkiewicz pokusił się o wyjaśnienie mechanizmu badanej reakcji określając kinetyczny efekt izotopowy, i po ustaleniu, że aktywacja wiązania $C(sp^2)$ -H aldonitronu nie jest etapem limitującym szybkość reakcji zaproponował pełny cykl katalityczny.

Ostatni projekt dotyczył katalizowanej kompleksem kobaltu(III) tandemowej reakcji C -H aktywacji i następczej 1,3-dipolarnej cykloaddycji, która pozwoliła Doktorantowi na uzyskanie szeregu izoksazolidyn, które mogą ulegać dalszym reakcjom prowadząc do wartościowych produktów organicznych (*Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 4241–4247). Odpowiednie N -tlenki izoindoli oraz węglan metylo-*buta-2,3-dien-1-ylowy* w obecności katalizatora kobaltowego, soli srebra oraz rozbudowanego sterycznie kwasu karboksylowego ulegały C -H aktywacji i następczej wewnątrzcząsteczkowej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, co pozwoliło na otrzymanie szeregu izoksazolidyn. W procesie optymalizacji Doktorant zastosował trzy kompleksy, $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, $[\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{Cl}_2]_2$ (ciekawe czemu nie analogiczny kompleks z Cp^*) oraz najtańszy z nich $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ i uzyskał najwyższe wydajności dla tego ostatniego. Dalsza optymalizacja wykazała, że reakcja przebiega najwydajniej w obecności



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

dużych objętościowo kwasów karboksylowych, chociaż aby uzyskać dobrą regioselektywność konieczne było zastosowanie wysokowrzącego rozpuszczalnika, chlorobenzenu, oraz prowadzenie reakcji w temperaturze 100 °C. Następnie mgr. inż. Brześkiewicz wykazał, że również ten proces charakteryzuje się dużą ogólnością i pozwala na uzyskanie zadowalających wydajności dla substratów ze zmodyfikowanymi podstawnikami, a także może być łatwo skalowany bez wyraźnego spadku wydajności (z 74 do 66%), chociaż w dysertacji ta informacja jest trudna do znalezienia. W kolejnych krokach Doktorant wykorzystał otrzymane związki w do dalszych transformacjach, a także poświęcił sporo uwagi wyjaśnieniu mechanizmu reakcji.

Wszystkie trzy publikacje stanowią istotny wkład w opracowanie dogodnych i ogólnych metod syntezy ketonitronów, których brakowało w literaturze przedmiotu, a także pokazują kierunki wykorzystania tych wysoce reaktywnych związków m. in. w syntezie aktywnych substancji farmaceutycznych, produktów naturalnych czy organokatalizatorów i jestem bardzo ciekawa, jakie dalsze kierunki rozwoju tej metodologii widzi Doktorant. Wartość tych wyników została już wcześniej zweryfikowana przez recenzentów, a artykuły ukazały się w uznanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym.

Praca jest zilustrowana eleganckimi schematami, natomiast dla zapewnienia przejrzystości sugerowałabym oznaczanie kolejnych podstawników R numerami w indeksie górnym, a nie jak na przykład na Schemacie 1 w indeksie dolnym – może to zostać zinterpretowane jako ilość podstawników tego samego rodzaju. W niektórych miejscach zabrakło mi również rozróżnienia podstawników na schematach (np. Schematy 40, 41 czy 53), co znacząco utrudniało śledzenie przebiegu reakcji. Doktorant starał się używać poprawnego języka, chociaż nie ustrzegł się błędów edytorskich; w tekście znajduje się sporo tzw. „sierot”, literówek czy niezręczności niezręczności językowych. Z recenzenckiego obowiązku wymienię kilka z nich:

- „Synteza ketonitronów jest tematyką, która stanowi lukę w chemii nitronów” strona 16
- „(...) które przejawiają się przez szeroki wachlarz transformacji, którym mogą zostać poddane” strona 19
- „Ważnym elementem w strategii syntezy nitronów są oksymy.” strona 24
- „(...) wykonałem szeroki zakres stosowalności badanych reakcji.” strona 59

przy czym te potknięcia natury formalnej czy językowej nie wpływają na moją bardzo pozytywną ocenę recenzowanej pracy.

Podsumowując, Kandydat z sukcesem zrealizował postawione przed nim zadania badawcze, opracował dogodne warunki syntezy szerokiej gamy dotychczas trudno dostępnych ketonitronów oraz zaproponował kierunki ich dalszego przekształcania w użyteczne związki organiczne. Dodatkowo, dla wszystkich opracowanych procesów przeprowadził badania mechanistyczne i dla części z nich zaproponował pełny cykl katalityczny. Na podstawie niezwykle obszernego materiału badawczego zawartego w częściach doświadczalnych załączonych publikacji z pełną odpowiedzialnością mogę stwierdzić, że Doktorant jest sprawnym eksperymentatorem, potrafi analizować uzyskane wyniki, odpowiednio charakteryzować otrzymane produkty (choć Doktorant uległ popularnemu trendowi i nie wykonywał analiz elementarnych), a jego procedury eksperymentalne są łatwe do powtórzenia. Co więcej, magister Brześkiewicz jest w stanie samodzielnie pozyskiwać środki na badania, a także uczestniczyć w kilku projektach jednocześnie, co potwierdza bogaty dorobek publikacyj-



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

ny, który nie został zawarty w niniejszej Rozprawie, posiadał więc umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Uważam, że praca doktorska mgr. inż. Jakuba Brześkiewicza bez wątpienia spełnia wszystkie wymogi stawiane przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.: Dz.U. 2023 r. poz. 742 z późn. zm.), dlatego wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW
Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

Warszawa, 16 lutego 2024

Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr. inż. Jakuba Brzeškiewicz,
zatytułowanej: „Katalizowana metalami przejściowymi synteza oraz
funkcjonalizacja ketonitronów”

Uzasadnienie

Nitrony są ważnymi związkami organicznymi, które mogą służyć jako substraty do syntezy wartościowych produktów naturalnych czy aktywnych związków farmaceutycznych. Do niedawna w literaturze można było znaleźć przede wszystkim metody syntezy aldonitronów, a raportów dotyczących otrzymywania ketonitronów było niewiele i żaden z nich nie mógł być traktowany jako ogólny. Tę lukę w wiedzy udało się zapłacić mgr. inż. Jakubowi Brzeškiewiczowi.

Uzyskane wyniki przedstawione są w zwartym tematycznie cyklu trzech publikacji ogłoszonych w bardzo dobrych czasopismach specjalistycznych o zasięgu międzynarodowym, posiadających wysokie wartości współczynnika oddziaływania. Dodatkowo, Doktorant jest współautorem czterech kolejnych publikacji, które nie weszły w skład rozprawy, ale są zbliżone tematyką do tej, która jest przedstawiona w manuskrypcie.

Doktorant nie tylko udowodnił, że potrafi precyzyjnie realizować plan badawczy i jest świetnym eksperymentatorem, ale także jest w stanie pozyskiwać środki na badania, co pokazuje jego niezwykłą dojrzałość naukową, zwłaszcza biorąc pod uwagę młody wiek.

Dlatego z pełnym przekonaniem rekomenduję wyróżnienie przedstawionej mi Rozprawy.