



Łódź, 12 lutego 2024r.

Dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ
Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
ul. Tamka 12, 92-403 Łódź
Tel (+48)(42) 635 57 66

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. inż. Jakuba Brześkiewicza
z tytułowanej „Katalizowana metalami przejściowymi synteza
oraz funkcjonalizacja ketonitronów”**

Nitrony, należące do grupy stosunkowo stabilnych 1,3-dipoli typu allilowego i będące zarazem pochodnymi związków karbonylowych, od dziesięcioleci są intensywnie eksploatowane w syntezie organicznej jako łatwo dostępne bloki budulcowe do syntezy bardziej złożonych połączeń o znaczeniu praktycznym. Uwagę koncentrowano przede wszystkim na reakcjach typu Huisgena (1,3-dipolarnej cykloaddycji) oraz addycjach nukleofilowych, ze szczególnym uwzględnieniem chiralnych nitronów m.in. pochodnych aminokwasów i węglowodanów, które zademonstrowano jako wyjątkowo użyteczne reagenty do syntezy enancjomerycznie czystych amin, amino alkoholi oraz różnorodnych układów N-/O-heterocyklicznych. W ostatnich latach odkryto nowe możliwości wykorzystania tytułowych 1,3-dipoli, które dotyczą przede wszystkim reakcji reduktywnego sprzęgania z ich udziałem (na ogół indukowanego SmI_2) oraz funkcjonalizacji wiązań C–H w warunkach katalizy jonami metali grup przejściowych. W ten bardzo aktualny nurt badawczy wpisuje się przedmiot rozprawy Pana mgr. inż. Jakuba Brześkiewicza pt. *‘Katalizowana metalami przejściowymi synteza oraz funkcjonalizacja ketonitronów’*, skoncentrowany na opracowaniu nowatorskich metod otrzymywania mało poznanych grup ketonitronów oraz oryginalnych dróg ich dalszego wykorzystania w kierunku produktów złożonych, pożądanych m.in. z punktu widzenia chemii medycznej. Badania do rozprawy zrealizowano w Zespole XIV Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, a opiekę merytoryczną sprawował Pan dr hab. Rafał Loska, prof. IChO PAN, od wielu lat zajmujący się tematyką dotyczącą chemii nitronów i ich pokrewnych N-tlenków aza-heterocyklicznych, jak również podejmujący problemy funkcjonalizacji wiązania C–H, chemii allenów oraz reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w związkach aromatycznych.

Podstawę przedłożonej do oceny rozprawy stanowią trzy prace oryginalne ogłoszone drukiem w renomowanych czasopismach dedykowanych syntezie organicznej i są to kolejno *Organic Letters* (ACS; z 2022 roku) oraz *Journal of Organic Chemistry* (ACS) i *Advanced Synthesis & Catalysis* (Wiley; obie ukazały się w roku 2023). Są to tytuły doskonale rozpoznawane w środowisku chemików aktywnych w obszarze syntezy organicznej, cechujące się solidnym procesem recenzyjnym, zwykle publikujące wartościowe doniesienia. Pod względem parametrów scjentrycznych, zgłoszony dorobek publikacyjny wyraża się sumarycznym 5-letnim współczynnikiem IF \approx 13 oraz 420. punktami MEN według aktualnego wykazu czasopism (ze stycznia 2024r).

Pomimo, że ustawodawca dopuszcza formę rozprawy stanowiącej 'zszywkę publikacji' lub alternatywnie, tzw. 'klasycznego opracowania', Pan mgr inż. Jakub Brzeškiewicz zredagował dysertację mieszaną, w postaci zbioru prac własnych opatrzonego pogłębionym komentarzem, zarówno w zakresie aktualnego stanu badań w obszarze podejmowanej przez Doktoranta aktywności badawczej, jak i omówienia własnych rezultatów. Uważam, że taka formuła jest bardzo atrakcyjna, a jednocześnie ułatwia recenzentowi ocenę merytorycznego przygotowania Kandydata do stopnia doktora. I tak, na zasadnicze fragmenty rozprawy składają się rozdziały (1) Cel i założenia badań, (2) Wstęp literaturowy, (3) Badania własne (4) Podsumowanie, (5) Bibliografia, a także kopie publikacji oryginalnych będących podstawą wniosku (rozdział 6.) oraz (7) Oświadczenia współautorów. Te ostatnie nie pozostawiają wątpliwości co do znaczącego udziału Doktoranta w powstawaniu publikacji, który polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań, przeprowadzeniu wszystkich zaplanowanych eksperymentów, przygotowaniu danych badawczych do ich upublicznienia, a w przypadku dwóch prac, nawet przygotowaniu szkicu manuskryptu i współpracy na etapie redakcyjnym. Warty podkreślenia jest fakt, że wszystkie zgłoszone prace są dwuautorskie i obok Doktoranta figuruje jedynie nazwisko Promotora pracy wskazanego jako osoba do korespondencji.

Rozdział 2. podsumowujący aktualny stan wiedzy na temat chemii nitronów otwiera dyskusja o mniej znanej roli tej klasy połączeń jako pułapek spinowych oraz przyczyn ich nielicznego występowania w naturze, co związane jest z ich stosunkowo wysoką reaktywnością. Autor zaprezentował struktury wybranych nitronów naturalnych i omówił ich aktywność biologiczną, a dyskusję podsumował trzema spektakularnymi przykładami zastosowania nitronów w syntezie strukturalnie złożonych alkaloidów. To wzmożone zainteresowanie Doktoranta syntezą totalną związków naturalnych można zaobserwować również w kolejnych podrozdziałach traktujących o metodach syntezy oraz reaktywności aldo- i keto-nitronów. Ze względu na ograniczone ramy dysertacji, Autor pokrótce scharakteryzował klasyczne metody otrzymywania nitronów (w tym m.in. kondensacje związków karbonylowych i hydroksyloamin, metody utleniające z użyciem amin lub hydroksyloamin, czy redukcje nitrozwiązków lub oksymów z następczą kondensacją) posiłkując się aktualnymi pracami przeglądowymi z tego obszaru (np. przegląd Murahashiego z *Chem. Rev.* 2019).

Ze względu na cele badawcze podjęte w ramach ocenianej pracy doktorskiej, swoją uwagę skoncentrował na metodach katalitycznych wykorzystujących kompleksy metali grup przejściowych, zarówno w kontekście metod otrzymywania nitronów, jak i ich dalszych transformacji. Ten obszerny fragment oparty na aktualnej literaturze oryginalnej (znakomita większość cytowań z ostatniej dekady) rzeczowo podsumowuje najnowsze osiągnięcia i jednoznacznie potwierdza dobre zorientowanie Doktoranta w tematyce. Autor wskazał m.in. zalety i ograniczenia dyskutowanych procedur, sporadycznie pokusił się o ocenę ich użyteczności, a w kilku przypadkach zaproponował pogłębioną dyskusję postulowanych, nierzadko skomplikowanych mechanizmów reakcji (np. reakcji Kinugasy czy formalnej (2+2+5)-cykloaddycji nitronów i diynów). Szczególną uwagę poświęcił reakcjom C–H aktywacji nitronów w obrębie podstawnika aryłowego ulokowanego na C-końcu 1,3-dipola. Wspomniane prace dotyczące m.in. oksydacyjnego sprzęgania z akrylanami (Ukaji, 2015), anulacji do nitroalkenów (Li, 2017), czy katalitycznego perfluoroalkilowania (Li, 2018) doskonale korelują z tematyką badań własnych Doktoranta i ten wybór przykładów literaturowych należy uznać za trafny.

Jako główne cele badawcze Doktorant wskazał opracowanie nowatorskich metod syntezy dwóch klas ketonitronów poprzez wewnątrzcząsteczkową cyklizację odpowiednio podstawionych aldonitronów, wykorzystując jako kluczowy proces katalitycznej C–H aktywacji. Zaproponowane cele stanowią atrakcyjne, logiczne rozwinięcie zagadnień realizowanych wcześniej przez Doktoranta w Zespole prof. R. Loski, w szczególności badań dotyczących międzycząsteczkowej funkcjonalizacji aldonitronów C-etoksykarbonylowych w warunkach katalizy kompleksami palladu. Autor, inspirując się m.in. pracą R. Martina na temat syntezy benzocyklobutenonów (JACS, 2010), zaprojektował dwie serie prekursorów aldonitronowych z podstawnikiem *ortho*-bromoarylowym ulokowanym albo na C- albo na N-końcu 1,3-dipola, które miały posłużyć do uzyskania pożądaných ketonitronów.

W pierwszym przypadku, Doktorant przygotował odpowiedni związek modelowy dla którego przeprowadził wstępną optymalizację warunków reakcji cyklizacji uwzględniając takie parametry jak typ liganda fosfinowego, rozpuszczalnika i zasady oraz temperaturę uzyskując pożądaný benzocyklobutenitron z doskonałą wydajnością 94% (stosując odpowiednio dppe, toluen i Cs₂CO₃, w temperaturze 100 °C), także w skali kilkugramowej. Następnie, zbadał zakres stosowalności opracowanej metody wskazując na zasadnicze ograniczenie związane prawdopodobnie z warunkami sterycznymi substratu, wymagające wprowadzenia dwóch podstawników w pozycję α wyjściowego aldonitronu (tzw. efekt Thorpe-Ingolda) i uzyskał serię docelowych produktów w postaci mieszaniny *E/Z*, przy czym jako dominujący wskazał izomer *E*. Ponadto, dwa modelowe produkty przetestował w wybranych transformacjach tj. 1,3-dipolarnej cykloaddycji oraz addycji nukleofilowej uzyskując spodziewane (cyklo)addukty. Co więcej, podjął próbę zbadania możliwości realizacji reakcji tandemowych, wychodząc z odpowiednio zaprojektowanych aldonitronów zawierających dodatkowy podstawnik homoallilowy (umiejscowiony na atomie azotu nitronu lub w pierścieniu aromatycznym

na C-końcu) i w obu przypadkach zaobserwował konkurencyjny przebieg reakcji zaplanowanych (katalityczna cyklizacja i następcza reakcja Huisgena) i procesów ubocznych. W odniesieniu do tego wątku, pomimo przekonującej argumentacji zawartej w tekście, zabrakło mi szczegółowego schematu demonstrującego krok po kroku ścieżki tworzenia się wyizolowanych związków (np. kluczowej insercji olefiny do palladacyklu). Warto podkreślić, że w dobrze zaprojektowanym eksperymencie z substratem deuterowanym w pozycji azometinowej udowodnił, uzyskując wartość kinetycznego efektu izotopowego $k_H/k_D = 1.06$, że rozpad wiązania C–H nie jest etapem limitującym szybkość studiowanej reakcji.

Podobnie jak w pierwszym projekcie, w przypadku drugiej grupy aldonitronów Doktorant rozpoczął pracę od wstępnej optymalizacji i zademonstrował kluczową rolę dodatku kwasu piwalowego na wydajność przemiany uzyskując oczekiwany *N*-tlenek izoindolu z przyzwoitą wydajnością >80%. W kontekście analizy zakresu stosowalności i ograniczeń opracowanej metody gruntownie zbadał wpływ czynników elektronowych oraz sterycznych, systematycznie modyfikując strukturę substratu zarówno w obrębie grupy metylenowej przyłączonej do nitronowego atomu azotu, podstawnika arylowego na *N*-końcu dipola, jak również podstawnika w pozycji *C*-terminalnej nitronu (*R* = Ar, Het, Alk, H, inne), racjonalnie wyjaśniając przyczyny braku reaktywności lub zaobserwowanych komplikacji. Ponadto, przetestował reaktywność kilku uzyskanych *N*-tlenków izoindolu m.in. w modelowych reakcjach (3+2)-cykloaddycji, addycji nukleofilowej i redukcji, jak również przeprowadził badania mechanistyczne i zaproponował przekonujący cykl katalityczny.

Kolejny wątek pracy badawczej Pana mgr. inż. Jakuba Brześkiewicza dotyczył pokrewnych zagadnień związanych z C–H aktywacją, tym razem w pozycji *orto* *C*-arylowych ketonitronów. Inspirując się wynikami prac innych Autorów, Doktorant zaprojektował tandemową reakcję obejmującą dienyłowanie *N*-tlenków izochinolin przy użyciu pochodnych allenów oraz następczą wewnątrzcząsteczkową (3+2)-cykloaddycję. Choć w standardowych warunkach zanotował niską konwersję i powstawanie niemal równomolowych ilości produktów izomerycznych, przeprowadził serię eksperymentów optymalizacyjnych w toku których, jako najbardziej optymalne warunki dla uzyskiwania jednego z diastereoizomerów wskazał kompleks kobaltu $[Cp^*Co(CO)I_2]$ w roli katalizatora, z dodatkiem soli $AgSbF_6$ i kwasu 1-metylo-1-cykloheksanokarboksylowego oraz jako substrat allenowy, pochodną z grupą węglanową jako opuszczającą. W tych warunkach przebadął kilkadziesiąt substratów o różnorodnych parametrach elektronowych i sterycznych określając tym samym zakres stosowalności. Mając na uwadze często występujący w związkach naturalnych motyw spiro-pirolidyny (jak wykazano w dodatkowych eksperymentach, łatwo dostępny z uzyskanych cykloadduktów w wyniku redukcji wiązania N–O w łagodnych warunkach) opracowana metoda może być atrakcyjna z punktu widzenia praktycznych zastosowań.

Pod względem edytorsko-redakcyjnym praca Pana Jakuba Brześkiewicza jest bez zarzutu. Tekst jest przejrzysty, napisany solidną polszczyzną z użyciem adekwatnej terminologii fachowej,

przyjemny w odbiorze. Grafiki przygotowane są starannie i bardzo czytelne, co w przypadku struktur związków dodatkowo ułatwiają zastosowane kolorowe czcionki heteroatomów lub grup funkcyjnych o specjalnym znaczeniu dla omawianej transformacji. Z punktu widzenia pracy recenzenckiej, szkoda, że Autor nie zdecydował się na umieszczenie odnośników literaturowych również jako przypisów dolnych. Wydaje się, że w dobie dokumentów elektronicznych (a taka forma udostępnienia dysertacji jest preferowana w IChO) dobrym pomysłem byłoby również podanie numerów doi cytowanych prac ułatwiających ich sprawne odszukanie, a jeszcze lepiej, umieszczenie hiperłączy umożliwiających czytelnikowi natychmiastowe dotarcie do cytowanych prac.

W trakcie lektury natknąłem się na kilka drobnych usterek lub kwestii wymagających doprecyzowania, które z obowiązku recenzenta zgłaszam poniżej:

(i) czy sformułowanie '*substrat wyjściowy*' (str. 22, 4 linia; str. 23, 5 linia) nie jest pleonazmem? W codziennej praktyce zwykle spotykam się zamiennie ze słowem '*substrat*' oraz wyrażeniem '*związek wyjściowy*' ale nie '*substrat wyjściowy*'

(ii) czy w reakcji przedstawionej na schemacie 16 (str. 26) istotnie dochodzi do inwersji centrum stereogenicznego? Czy zmiana konfiguracji absolutnej z (*S*) na (*R*) zawsze jest skutkiem inwersji?

(iii) jak należy rozumieć stwierdzenie '*Pomimo przełomowej koncepcji badań, praca ta nie cieszy się szerokim uznaniem w środowisku naukowym*' (str. 30, linia 8) w odniesieniu do publikacji Chavanta i Blandin w *J. Org. Chem.* 2012 (33 cytowania!)?

(iv) jak wzmiankowano na stronie 47., w przypadku naftyłowych pochodnych *N*-tlenku izoindolu wykazujących atropoizomerię (produkty **210** i **211**) podjął Pan próby syntezy enancjoselektywnej. Jakie warunki reakcji i jakie odczynniki stereoróżnicujące były rozpatrywane?

(v) niższą wydajność reakcji w przypadku związku **215**, pochodnego *D*-gliceraldehydu, uzasadniono obecnością atomu wodoru umożliwiającego enolizację nitronu. Czy testował Pan trwałość substratu (pierścienia 1,3-dioksolanowego) wobec kwasów Bronsteda i Lewisa stosowanych w opracowanej metodzie lub czy w surowych mieszaninach obserwował obecność bardziej polarnych produktów ubocznych?

Podsumowując stwierdzam, że Doktorant potwierdził dobrą znajomość literatury przedmiotu i ogólną wiedzę w dyscyplinie nauki chemiczne oraz wysokie umiejętności w zakresie nowoczesnej syntezy organicznej, metod analizy strukturalnej (NMR etc.), jak również interpretacji uzyskanych wyników i przygotowania tekstów naukowych. Materiał zawarty w publikacjach stanowiących podstawę rozprawy, a także przedyskutowany w rozdziale 3. uważam za nowatorski, atrakcyjny naukowo i stanowiący oryginalne rozwiązanie kilku problemów syntetycznych oraz otwierający nowe możliwości w syntezie nietuzinkowych materiałów o zdefiniowanych parametrach strukturalnych np. do zastosowań w obszarze chemii biologicznej. Znacząca liczba przeprowadzonych eksperymentów,

wyizolowanych nowych związków oraz szeroki wachlarz typów transformacji z którymi zetknął się Doktorant w trakcie realizacji badań potwierdza dobre przygotowanie do zawodu chemika organika, ale także pozwala domniemywać o Jego pracowitości i skrupulatności w pracy laboratoryjnej. Dane eksperymentalne zawarte w tzw. materiałach dodatkowych do publikacji są w mojej ocenie zinterpretowane poprawnie i nie budzą wątpliwości. Tym samym stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Jakuba Brześkiewicza spełnia wszystkie wymagania ustawowe (art. 187 ustawy) i zwyczajowe stawiane pracom doktorskim i **rekomenduję Radzie Naukowej IChO PAN dopuszczenie Kandydata do stopnia naukowego doktora do dalszych etapów przewodu.**

Jednocześnie, mając na uwadze oryginalność tematyki, wysoki poziom badań, rangę czasopism w których opublikowano wyniki, pozostałą aktywność publikacyjną (są to cztery kolejne prace w *Org. Biomol Chem.*, *Eur. J. Org. Chem.*, *Adv Synth. & Cat.*, *J. Org. Chem.*) i popularyzatorską Doktoranta (aktywny udział w jednej konferencji krajowej oraz dwóch międzynarodowych), jak również skuteczność w pozyskiwaniu środków na badania własne (Diamentowy Grant MNiSW oraz Preludium NCN) zwracam się do Rady Naukowej IChO PAN z wnioskiem o **wyróżnienie rozprawy.**

