

Prof. dr hab. K. Michał Pietrusiewicz
Zakład Chemii Organicznej
Wydziału Chemii, UMCS,

2021.02.18.

RECENZJA

Osiągnięcia naukowego dr Bartosza K. Zambronia w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

1. Droga naukowa Kandydata

Dr Bartosz Zambrón ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej w roku 2006 przedstawiając pracę magisterską p.t. „Reakcje cyjanohydrin z 1,ω-dihaloalkanami w warunkach zasadowych,” której promotorem byli prof. Michał Fedoryński (PW) i prof. Sławomir Jarosz (ICHO PAN). W latach 2006-2011 kontynuował naukę na Studiach Doktoranckich w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. Prowadzone w ramach studiów badania obejmowały nowe syntezy i transformacje β-laktamów i zakończyły się przygotowaniem rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Reakcje alkilowania nukleofilowych arenów 4-acyloksyazetydynonami,” której promotorem był prof. Marek Chmielewski. Uzyskane w ramach pracy doktorskiej wyniki były prezentowane w formie posterów na 1 krajowej i 3 międzynarodowych konferencjach naukowych oraz opublikowane zostały w formie 2 publikacji w *Tetrahedron* (IF = 3,22). W trakcie studiów doktoranckich dr B. Zambrón przebywał też na krótkim stażu badawczym (2 miesiące) na Uniwersytecie w Reims w zespole prof. Jana Szymoniaka.

W r. 2011, bezpośrednio po uzyskaniu stopnia doktora, dr B. Zambrón udał się na 9-miesięczny staż podoktorski na Uniwersytet Jagielloński gdzie w zespole prof. Jacka Młynarskiego realizował badania z zakresu kontroli stereoselektywności reakcji aldolowych prowadzonych w środowisku wodnym. Prace te zaowocowały publikacją w *Eur. J. Org. Chem.* (IF = 3,15). Z kolei na lata 2011-2013 dr B. Zambrón wyjechał na natępny, tym razem 2-letni staż podoktorski do Szwajcarii, gdzie na Politechnice Federalnej w Lozannie pracował w Laboratorium Chemii Metaloorganicznej i Medycznej w zespole prof. Pierre Vogela. W tym okresie miał okazję uczestniczyć w realizacji dwóch dużych europejskich projektów badawczych w ramach FP-7-2007-2013 związanych z opracowaniami nowych strategii syntetycznych nakierowanych na terapię przeciwnowotworowe. Opracowane oryginalne metody syntezy oraz badania biologiczne w których przygotowaniu dr B. Zambrón w czasie pobytu stażowego uczestniczył zaowocowały 2 publikacjami jego współautorstwa w *Org. Lett.* (IF = 6,36) oraz 1 w *Eur. J. Med. Chem.* (IF = 4,83).

Bez wątpienia, doświadczenia zdobyte w trakcie realizacji pracy doktorskiej oraz cennych pobyków stażowych ukształtowały zainteresowania badawcze dr B. Zambronia i zdeterminowały jego świadomy wybór dalszej własnej drogi badawczej. Z tą perspektywą aplikuje On do Fundacji na rzecz Nauki Polskiej o sfinansowanie realizacji projektu badawczego pt. „Reakcje chiralnych anionów ϵ -amino-allilowych generowanych z β -laktamów z aldehydami. Zastosowania w stereodywergentnej syntezie nieracemicznych związków heterocyklicznych.” Po uzyskaniu grantu (HOMING PLUS) na lata 2014-2015 znajduje zatrudnienie w ICHO PAN, gdzie od stycznia 2014 r. pracuje w zespole badawczym prof. Bartłomieja Furmana, najpierw jako asystent, a od 2019 r. jako adiunkt. Pomyślny rozwój tego projektu pozwolił wkrótce na uzyskanie następnego grantu na kolejne 4 lata (2016-2020), tym razem finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu SONATA. Tytuł tego drugiego projektu „Zastosowanie nowych katalitycznych reakcji chiralnych 4-winylo- oraz 4-etynylo-azetydyn-2-onów w stereodywergentnej syntezie nieracemicznych związków heterocyklicznych” wyraźnie wskazuje na kontynuację tematu i jego planowane pogłębienie.

Wszystkie zamierzone w ramach tych projektów cele badawcze zostały osiągnięte i przyniosły cały szereg wartościowych opracowań syntetycznych, stereochemicznych i mechanistycznych. Ich sukcesywne publikowanie dało w efekcie 5 oryginalnych publikacji **H1** -*Chem. Commun.* **2015** (IF = 6.567), **H2** - *RSC Advances* **2016** (IF = 3.108), **H3** - *J. Org. Chem.* **2018** (IF = 4.745), **H4** - *J. Org. Chem.* **2019** (IF = 4.745), **H5** - *Org. Lett.* **2019** (IF = 6.555), oraz 1 artykuł przeglądowy **H6** - *Synthesis* **2020** (IF = 2.876) na zaproszenie edytora. Właśnie te 6 pozycji składa się na monotematyczny cykl publikacji, który prezentowany jest jako **osiągnięcie naukowe** pt. **“Reakcje chiralnych związków indoorganicznych generowanych z 4-winylo oraz 4-etynylo- β -laktamów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości Pd(PPh₃)₄”** mające stanowić podstawę do ubiegania się przez dr Bartosza Zambronia o stopień doktora habilitowanego.

2. Osiągnięcie naukowe

U podstaw projektu badań podjętych dr Bartosza Zambronia stało założenie, że dostrzeżona w literaturze możliwość katalitycznego otwarcia pierścienia azetydynowego posiadającego w poz. 4 funkcję winylową do odpowiedniego π -allilowego kompleksu palladu stwarza możliwość wymiany palladu na ind i wykorzystania nukleofilowości utworzonego alliloindu w regioselektywnych reakcjach addycji do aldehydów w celu regio i stereoselektywnej syntezy 1,5 enedioli o konfiguracji Z. Kluczem do osiągnięcia zamierzonej przez dr B. Zambronia

regioselektywności addycji, a także i wysokiej stereoselektywności procesu generowania nowego centrum chiralności o zasięgu 1-5, okazała się zdolność uwolnionej w procesie otwarcia pierścienia azetydynonu grupy N-tosyloamidowej do wewnątrzcząsteczkowego kompleksowania indu. Uzyskane w ten sposób odwrócenie typowej regioselektywności reakcji alliloindu okazało się wysoce skuteczne i otworzyło nową ścieżkę stereoselektywnej syntezy nowych *Z*-enedioli-1,5 i przekształcanie ich w nienasycone 2,6-dipodstawione kaprolaktamy. Zablockowanie możliwości chelatowania indu poprzez zwykłe uprotonowanie azotu grupy amidowej pozwalało przywrócić typową selektywnść tych addycji i otrzymywać z tych samych substratów 4-winylo butyrolaktony.

W kolejnym etapie, poprzez przemysłne użycie dodatkowego zewnętrznego azotowego liganda w postaci N-metyloimidazolu (NMI) zlikwidowane zostały obserwowane dotychczas ograniczenia strukturalne dotyczące podstawników w pierścieniu azetydynowym i w grupie 4-winylowej. To znakomicie poszerzyło zakres zastosowania opracowanej metody i pozwoliło na zbadanie efektów stereochemicznych różnych podstawników we wszystkich pozycjach obu tych fragmentów substratu 4-winyloazetydynowego, a także ułatwiło podjęte rozważania mechanistyczne. Uzyskiwane selektywnie produkty *Z*-enedioliowe-1,5 dały też pożądaną dostępność do nienasyconych, bądź nasyconych (po uwodornieniu), 2,5,6-tripodstawionych kaprolaktonów o złożonej ale ściśle zdefiniowanej stereochemii, także w formach enancjomerycznie czystych.

Kolejny etap badań doprowadził z kolei do umożliwienia kontroli konfiguracji *E/Z* powstających enedioli-1,5. Jak wykazano na przykładzie reakcji z udziałem 4-krotylo-azetydynonu, na pozór prosta wymiana liganda NMI na Et_3N umożliwiła selektywne tworzenie się *E*-enedioli-1,5. Jak poprzednio, zbadany został zakres możliwości wymiany podstawników we wszystkich pozycjach oraz ich wpływ na stereochemię procesu a także została przedstawiona propozycja mechanizmu. Uzyskiwane *E*-enedioli-1,5, (po uwodornieniu), zostały również przekształcone w odpowiednie 3,6,7-tripodstawione kaprolaktony o czystości diastereoizomerycznej powyżej 98%. Zademonstrowano też, że procedury *E*-selektywna i *Z*-selektywna są komplementarne i umożliwiają dostęp do diastereoizomerycznych 3,6,7-tripodstawionych kaprolaktonów różniących się konfiguracją w pozycjach 6,7.

Wreszcie, odpowiedni dobór zewnętrznego liganda aminowego umożliwił analogiczne wykorzystanie 4-etynylo-azetydynonu w syntezach alleno-2,5-dioli chociaż kontrola stereochemii addycji pośredniego propargiloindu do aldehydów nie była już tak wyraźnie zaznaczona jak w poprzednich przypadkach. Niemniej jednak przydatność uzyskiwanych alleno-2,5-dioli w stereoselektywnej syntezie 2,5-

dipodstawionych dihydrofuranów oraz acyklicznych 2,5-podstawionych allenów i ich w pełni nasyconych pochodnych została również przedstawiona i dobrze zilustrowana.

W zaprezentowanym cyklu publikacji znajduje się jeszcze jedna pełnowartościowa i bardzo dobrze napisana praca przeglądowa. Prezentuje ona po raz pierwszy wszystkie dotychczasowe dokonania z zakresu kontroli regio i stereochemii reakcji funkcjonalizowanych odczynników inoorganicznych ze związkami karbonylowymi poprzez wewnątrzcząsteczkowe kompleksowanie indu i umiejscawia osiągnięcia Autora w pełnym kontekście tego zakresu badań.

3. Ocena

Przedstawiony cykl publikacji jest wyjątkowo spójny pod względem tematycznym i przedstawia wręcz podręcznikowo progresywną weryfikację trafnie przyjętej koncepcji syntetycznej. Nawet tak ogólna jak ta zarysowana powyżej analiza przedłożonych do oceny prac pozwala jednoznacznie stwierdzić, że plasują się one w kategorii zaawansowanej syntezy organicznej i że podjęty w nich został problem wyjątkowo ambitny i trudny ze względu na wielofunkcyjność i złożoność strukturalną i stereochemiczną obiektów badań. Co więcej, oryginalna wartość opracowanych przez dr B. Zambronia rozwiązań syntetycznych oraz profesjonalny poziom dyskusji i prezentacji wyników został już oceniony wysoko przez wymagających recenzentów renomowanych czasopism podczas sukcesywnego publikowania tych wyników.

Podobnie też postrzegane były te publikacje już po opublikowaniu. Od samego początku ich pojawianie się przyciągało uwagę choćby poprzez odnotowywanie ich w *ChemInform* (H1,H2) i w *Synfacts* (H1) a także zainspirowało edytora *Synthesis* do zaproszenia dr B. Zambronia do napisania artykułu przeglądowego prezentującego aktualny stan wiedzy i perspektywy w zakresie uprawianej tematyki (H6). Dwie z tych prac (H4,H5) stanowiły również podstawę do przyznania nagrody naukowej Dyrektora ICHO PAN za wyróżniające osiągnięcia naukowe w r. 2019, chyba najważniejszego wyróżnienia z tych wszystkich.

Całościowa ocena tych dokonań powierzona mi jako recenzentowi nie jest więc trudna i jest w efekcie co najmniej tak samo wysoce pozytywna. Mogę tylko dodać, że w trakcie tej oceny z przyjemnością śledziłem biegłość dr Bartosza Zambronia w rozwiązywaniu powstających w toku badań problemów i nowych wyzwań pojawiających się podczas konsekwentnego zmierzania do całościowego rozwiązania postawionego problemu syntetycznego. Spośród omówionych powyżej rozwiązań jako najbardziej istotne dla rozwoju metod stereokontrolowanej addycji odczynników alliloindowych do aldehydów należałoby uznać: A - wprowadzenie elementu modularności wynikającej z możliwości zróżnicowanego podstawienia w poz. 3 i 4

pierścienia 4-winylo-azetydynowego oraz dostępności takich struktur w formach enancjomerycznie czystych; **B** - kontrolę regiochemii allilowania (α vs. γ) poprzez chelatowanie indu amidowym atomem azotu po otwarciu pierścienia azetydynowego oraz możliwość 'wyłączenie' tego chelatowania przez protonowanie; **C** - efektywną kontrolę stereochemii addycji z indukcją asymetryczną dalekiego zasięgu (1,5); **D** - wskazanie możliwości kontroli stereochemii E/Z produktu addycji poprzez wprowadzenie odpowiedniego zewnętrznego liganda aminowego. W mojej opinii dostrzeżenie potrzeby i opracowanie tych rozwiązań wskazuje na znakomite przygotowanie dr B. Zambronia do prowadzenia badań na światowym poziomie i do podejmowania awangardowych zadań badawczych i rozwiązywania ich w sposób wyjątkowo kompetentny i wszechstronny.

Mogę się domyślać, że brak większego dorobku dr B. Zambronia i co za tym idzie niskie jeszcze wskaźniki bibliometryczne (13 publikacji, 48 niezależnych cytowań, indeks $h = 6$) mogą budzić pewne kontrowersje. W tym konkretnym przypadku ja tych wątpliwości nie podzielam. De facto, chciałbym pogratulować Instytutowi Chemii Organicznej PAN otwarcia się na możliwość awansowania naukowego kandydata i dalszego samodzielnego rozwoju bez presji na konieczność ilościowego uzupełniania dorobku i zbędnego oczekiwania na wzrost parametrów bibliometrycznych, które pozornie miałyby uwiarygodnić to co już dzisiaj możemy ocenić. Przedłożone do oceny publikacje bronią się doskonale same i jasno demonstrują, że aspiracje dr Bartosza Zambronia do pełnej samodzielności badawczej są uzasadnione, nawet jeśli Jego całkowity dorobek naukowy jest jeszcze skromny.

4. Wniosek końcowy

Reasumując, dr Bartosz Zambrón przedstawił w swym wniosku w pełni samodzielne osiągnięcie naukowe w postaci cyklu sześciu monotematycznych publikacji stanowiących znaczący wkład w rozwój zaawansowanej syntezy organicznej, ma w swoim dorobku artykuł monograficzny i przeglądowy a także legitymuje się udokumentowaną publikacjami aktywnością naukową na innych uczelniach w kraju i za granicą. Tym samym, dr Bartosz Zambrón spełnia wszystkie formalne kryteria wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego.

Z pełnym przekonaniem składam więc wniosek do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o nadanie dr Bartoszowi Zambroniowi stopnia doktora habilitowanego.

