



Dr hab. Zbigniew Rafiński, prof. UMK  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Gagarina 7  
87-100 Toruń  
e-mail: payudo@chem.umk.pl

Toruń, 01.03.2023

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Mateusza Garbacza  
z tytułu**

***„Wykorzystanie dualnej fotokatalizy w syntezie strukturalnie złożonych amin,  
alkoholi i karbaminianów allilowych”***

przedstawionej Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii  
Nauk w Warszawie w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Rozwój nowych metod tworzenia wiązania węgiel-węgiel oraz sposobów transformacji grup funkcyjnych stanowi wciąż jedno z kluczowych zagadnień współczesnej syntezy organicznej. W ostatnich latach ten cel badawczy jest nieodłącznie związany z identyfikacją nowych katalitycznych metodologii syntetycznych realizowanych w sposób organokatalityczny, a coraz częściej również pod kontrolą fotokatalizatorów zdolnych do selektywnej aktywacji przez światło widzialne. Spośród licznej klasy związków, na szczególną uwagę zasługują układy allilowe, przede wszystkim alliloaminy i odpowiednie alkohole, z uwagi na ich znaczny potencjał syntetyczny powodowany specyfiką każdej z grup funkcyjnych i umożliwiający szeroką ich funkcjonalizację ale również z ich synergicznego współdziałania. Doceniając walory tej klasy połączeń chemicznych Pan mgr Mateusz Garbacz podjął się zadania opracowania metodologii pozwalających na pozyskiwanie optycznie czynnych alliloamin oraz w dalszej części ich efektywnego utleniania do odpowiednich aminoketonów. Do tego celu, Autor wykorzystał możliwość tworzenia nowych połączeń C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) w warunkach katalizy fotoredoks z łatwo osiągalnych optycznie czynnych



substratów jako źródła chiralności. Duże znaczenie syntetyczne związków zawierających tego typu istotne ugrupowania, tj. alkoholi allilowych, alliloamin oraz  $\beta$ -aminoketonów sprawia, że pomimo istnienia wielu metod ich syntezy, poszukiwanie nowych i równie efektywnych dróg syntezy jest wciąż aktualnym wyzwaniem naukowym. W ten nurt działalności naukowej dobrze wpisuje się recenzowana dysertacja.

Recenzowana praca została wykonana pod kierunkiem dr hab. Sebastiana Stecko, prof. IChO PAN w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, a badania były realizowane w ramach projektu OPUS, Narodowego Centrum Nauki: „[3,3]-Sigmatropowe przegrupowanie cyjanianów allilowych/hydroacylowanie jako metoda syntezy  $\alpha$ - i  $\gamma$ -aminoketonów oraz ich pochodnych”, co tłumaczy wybór podjętej problematyki badawczej.

Rozprawa doktorska mgr Mateusza Garbacza została przedstawiona w postaci opatrzonego komentarzem jednotematycznego cyklu trzech oryginalnych artykułów naukowych w recenzowanych czasopismach anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym, dwie w *Organic and Biomolecular Chemistry* i jedna w *Advanced Synthesis and Catalysis*. Wszystkie te prace są dwuautorskie, gdzie oprócz współautora Promotora, Doktorant jest pierwszym autorem. Fakt ten pokazuje wiodący wkład mgr Garbacza w ich powstanie. Dopełnieniem dorobku naukowego są trzy prezentacje posterowe na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Pod względem formalnym recenzowana praca liczy 138 ponumerowanych stron nie licząc publikacji będących podstawą oceny dysertacji. Bardzo obszernej Części Literaturowej poświęcono 70 stron tekstu, co jest niespotykane w tego typu rozprawach. Cel pracy (6 stron) został przedstawiony w niezwykle interesujący sposób i nawiązuje do wcześniejszych badań Zespołu i trudności z nimi związanych. Praca opatrzona jest streszczeniem zarówno w języku polskim jak i angielskim, omówieniem badań własnych. Całość rozprawy zamyka podsumowanie oraz spis cytowanej literatury obejmujący aż 413 pozycji.

Część literaturowa rozprawy została podzielona na trzy zasadnicze podrozdziały i dotyczyły omówienia chemii alliloamin, funkcjonalizacji nieaktywowanych alkenów oraz procesów fotoredoks. Taki dobór materiału jest ściśle powiązany z tematyką badawczą, napisany w dojrzały i przemyślany sposób. Świadczy o bardzo dobrej znajomości przez doktoranta problematyki tematu i dobrze zarysowuje czytelnikowi tło



dla omawianych dalej badań. W pierwszej części Autor dokonuje krótkiego wprowadzenia do chemii alliloamin jako motywów strukturalnych o niebagatelnym znaczeniu syntetycznym służących jako bloki budulcowe w syntezie złożonych związków organicznych. Następnie Autor omówił najważniejsze strategie syntezy tych układów z wykorzystaniem różnych transformacji opartych na przekształceniach zarówno jednej grupy funkcyjnej, funkcjonalizacji samych alliloamin, addycji do imin, procesów opartych na samej reorganizacji układu allilowego a kończąc na C-H aminowaniu pozycji allilowej oraz hydrofunkcjonalizacji dienów i allenów, wskazując zarówno na zalety jak i wady każdego z tych rozwiązań. Sporo miejsca w swoim przeglądzie poświęcił Doktorant reakcjom sprzęgania oraz procesom fotoredoks, które w mojej opinii tworzą spójną całość, a dodatkowo taka aranżacja treści stanowi dobrą podstawę do dalszej dyskusji poświęconej wynikom własnym Autora.

Badania własne otwiera wprowadzenie, w którym Autor ponownie formułuje cel pracy z podziałem na dwa szczegółowe problemy badawcze, których rozwiązanie stanowi zakres dysertacji. Ta część rozprawy w ocenie recenzenta mogłaby zostać pominięta ponieważ powtarza treści zawarte w rozdziale 1. W tym miejscu chciałbym nadmienić, że omówienie wyników własnych Autora nie jest tylko polską wersją już opublikowanych prac, ale ciekawym opracowaniem pokazującym krok po kroku proces badawczy.

Pierwszy problem badawczy dotyczył opracowania modularnej i uniwersalnej syntezy optycznie czynnych alliloamin zawierających podstawniki alifatyczne na drodze sprzęgania z odpowiednimi substratami. Zgodnie z tą koncepcją do tego celu postanowił użyć enancjomerycznie czystych substratów jako związków typu „chiral pool”. Wybór chiralnych alkoholi propargilowych oraz  $\alpha$ -aminokwasów otworzył dostęp do szerokiej gamy prefunkcjonalizowanych bromków winylowych o zmiennej stereochemii. Kluczowym etapem zaprojektowanych badań było opracowanie warunków sprzęgania  $C(sp^3)$ - $C(sp^2)$  dla katalizy fotoredoks odpowiednich prefunkcjonalizowanych bromków winylowych z bromkami alkilowymi jak również kwasami karboksylowymi jako prekursorów rodników alkilowych. Szereg logicznie zaprojektowanych i konsekwentnie zrealizowanych eksperymentów doprowadził do wyłonienia najbardziej optymalnych warunków prowadzenia reakcji. Kluczem okazała się modyfikacja metody MacMillana oraz zidentyfikowanie pewnych korelacji w oparciu o inne metody sprzęgania, które pozwoliły Doktorantowi na efektywną i



wydajną syntezę szerokiego wachlarza pochodnych alliloamin, alkoholi i karbaminianów. Zakres stosowalności opracowanej metody sprzęgania był imponujący i obejmował wiele zmiennych. O ile pewne typy halogenków, np. benzyłowego stanowiły ograniczenie tej metody, o tyle w toku dalszych badań Doktorantowi udało się wyeliminować to stosując wariant dekarboksylacyjny zastępując odpowiednie halogenki kwasami karboksylowymi. Przeprowadzone prace syntetyczne kończą się omówieniem cyklu katalitycznego tej interesującej przemiany. Eleganckim dopełnieniem tych pozytywnych rezultatów okazały się badania z wykorzystaniem chiralnych karbaminianów alkilowych w przegrupowaniu Ichikawy. Reakcja ta przebiega stereospecyficznie z całkowitym transferem chiralności od substratu do produktu, poszerzając tym samym bibliotekę związków o wartościowe chiralne alliloaminy. Z uwagi na fakt, że Doktorant wykorzystywał związki z bazy *chiral pool* jako źródła chiralności, chciałbym się dowiedzieć jak opracowana przez niego metoda syntezy optycznie czynnych allilowych pochodnych i  $\beta$ -aminoketonów może być atrakcyjniejsza w porównaniu do metod w których jest indukowana chiralność w oparciu o katalizę asymetryczną?

W drugiej części badań Doktorant podjął się dalszej funkcjonalizacji uzyskiwanych na drodze sprzęgania fotokatalitycznego produktów z użyciem addytywnych procesów w obrębie układu alliloaminowego. Główny nacisk położono na możliwość utleniania metodą Wackera w kierunku syntetycznie istotnych związków aminokarbonylowych. Taki wybór ścieżki funkcjonalizacji uważam za trafny z uwagi na znaczną użyteczność syntetyczną oraz aplikacyjną optycznie czynnych  $\beta$ -aminoketonów. Staranna optymalizacja procesu, szeroki zakres stosowalności oraz wysoka regioselektywność przyjętej metodologii umożliwiła udaną syntezę szeregu chiralnych  $\beta$ -aminoketonów. Autor przeprowadził również szereg transformacji w obrębie układu alliloaminowego i odpowiednich alkoholi allilowych wykazując znaczącą ich użyteczność syntetyczną. Ważnym i ciekawym z punktu widzenia aplikacyjnego dopełnieniem tych pozytywnych rezultatów była wysoce diastereoselektywna synteza bicyklicznego związku **303**, która stanowi blok budulcowy w syntezie korektora białka CFTR.

Pod względem redakcyjnym dysertacja została przygotowana niezwykle starannie, a nieliczne występujące błędy stylistyczne i edytorskie nie wpływają na wysoką ocenę recenzowanej pracy. Praca została napisana klarownym i precyzyjnym





językiem, a szczegółowość zawartych w niej informacji uważam za całkowicie wystarczającą.

Podsumowując, wyrażam przekonanie, że przyjęty cel pracy został całkowicie zrealizowany, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny i w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną ocenianej dysertacji. W mojej ocenie przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Przedstawiona do oceny praca doktorska mgr Mateusza Garbacza spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w stosownej Ustawie, wobec czego przedkładam wniosek o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

