



WYDZIAŁ  
CHEMII

Uniwersytet Łódzki

Łódź, 30 stycznia 2023r.

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

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska dotyczy badań eksperymentalnych z obszaru nowoczesnej syntezy organicznej, przeprowadzonych przez Doktoranta w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, pod opieką naukową dr hab. Sebastiana Stecko, prof. IChO. Zagadnienia opisane w pracy są mocno związane z tematyką badawczą uprawianą w ostatnich latach w Zespole Promotora. Dotyczy to m.in. aspektów wykorzystania przegrupowania karbaminianów allilowych (reakcji Ichikawy) w syntezie chiralnych alliloamin. Strategii niezwykle użytecznej, ale obciążonej pewnymi ograniczeniami związanymi z wymagającą i żmudną syntezą niektórych substratów, takich jak  $\gamma,\gamma$ -dialkilowe karbaminiany allilowe, pochodne sterycznie wymagające, jak również analogi zawierające bardziej reaktywne grupy funkcyjne. Można było zatem oczekiwać, że w kolejnych pracach *Zespołu XXI*, podjęte zostanie wyzwanie opracowania alternatywnych ścieżek syntezy wspomnianych trudno dostępnych związków wyjściowych do dalszego wykorzystania w syntezie alliloamin – istotnych nie tylko ze względu na obecność tego ugrupowania w produktach pochodzenia naturalnego, ale przede wszystkim z uwagi na ich niezwykle użyteczność w syntezie bardziej złożonych produktów nieracemicznych.

Istotnie, główne tezy pracy sformułowane przez Doktoranta na str. 16-21 (opatrzone bardzo szczegółowym, rzeczowym uzasadnieniem i podsumowaniem wcześniejszych osiągnięć Zespołu), później powtórzone w skróconej wersji na str. 91-92, zakładały: (i) możliwość funkcjonalizacji bromków winylowych, pochodnych alkoholi allilowych oraz alliloamin, na drodze foto-katalitycznego sprzęgania z odpowiednimi prekursorami rodników alkilowych oraz (ii) opracowanie wydajnej

metody konwersji uzyskanych w ten sposób alliloamin w odpowiednie  $\beta$ -aminoketony. Warto podkreślić, że badania opisane w rozprawie przez mgr Mateusza Garbacza znacznie wykraczają poza wskazaną w tytule 'syntezę układów hetero-allilowych w warunkach dualnej fotokatalizy', i dotyczą szerszego obszaru badań nad reaktywnością uzyskanych produktów, m.in. w kontekście przygotowania wybranych związków bioaktywnych. Finansowy aspekt przeprowadzonych badań zabezpieczono w ramach grantu Promotora, uzyskanego w postępowaniu konkursowym NCN (OPUS no. 2016/23/B/ST5/03322).

Zgodnie z regulacjami przyjętymi w Instytucie, rozprawa udostępniona została wyłącznie w formie elektronicznego pliku PDF. Jest to nowatorskie rozwiązanie, które w przypadku obszernych dysertacji znajduje bardzo dobre uzasadnienie ekonomiczne/ekologiczne, mimo że pozbawia recenzenta cennej pamiątki na półce. Konstrukcja rozprawy opiera się na formie przewidzianej znowelizowaną ustawą, a jej podstawę stanowi cykl trzech spójnych tematycznie publikacji oryginalnych, ogłoszonych drukiem w latach 2020-2023. Wspomniane prace opublikowano w czasopismach dedykowanych syntetycznej chemii organicznej i były to *Advanced Synthesis & Catalysis* (Wiley; jedna praca) oraz *Organic & Biomolecular Chemistry* (RSC; dwie kolejne publikacje); są to dobrze rozpoznawane tytuły o zasięgu międzynarodowym, bardzo solidnych współczynnikach wpływu (IF), a przede wszystkim o uznanej renomie w środowisku chemików organicznych. Warto podkreślić, że we wszystkich wspomnianych pracach Doktorant jest pierwszym z dwóch autorów, występującym wyłącznie obok Promotora pracy, co sugeruje, że zadania syntetyczne opisane w dysertacji wykonał w całości samodzielnie. To przypuszczenie potwierdzają stosowne oświadczenia, wskazujące na aktywny udział Doktoranta również w opracowaniu koncepcji badań, planowaniu eksperymentów, analizie rezultatów, a nawet w pracach edytorskich (współpraca na etapie przygotowania manuskryptów i materiałów dodatkowych); stąd też wysoki deklarowany udział procentowy Autora w opublikowanych pracach (80-85%).

Na zasadnicze elementy ocenianej rozprawy doktorskiej składają się: (i) trzy rozdziały przedstawiające aktualny stan badań w obszarze chemii alliloamin (str. 21-49), metod funkcjonalizacji nieaktywowanych alkenów (str. 50-63) oraz zagadnień dotyczących procesów fotoredoks (str. 64-91), a także (ii) 24-stronicowe omówienie wyników opracowane w formie przewodnika po publikacjach własnych Autora, zakończone zwięzłym podsumowaniem. Całości dopełniają jednostronicowe streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów (wyjątkowo przydatny w przypadku tej pracy, ze względu na mnogość użytych akronimów), wykaz osiągnięć Autora, bibliografia oraz oświadczenia w postaci odrębnych załączników.

Rozdziały podsumowujące aktualny stan wiedzy (*Rozdział 2, 3, i 4*) są obszerne i stanowią solidne wprowadzenie do tematyki badań własnych Autora. Przeprowadzona została rzeczowa dyskusja m.in. na temat metod syntezy i reaktywności alliloamin, funkcjonalizacji olefin i procesów fotoredoks, wskazująca na dobrą znajomość literatury przedmiotu oraz umiejętność krytycznej

oceny rezultatów innych autorów. W tym fragmencie rozprawy daje się odczuć entuzjastyczne nastawienie Doktoranta względem prezentowanych reakcji, reagentów, bądź metod, które określa jako „świetne” lub „doskonałe” (a ja dzielam ten entuzjazm). Zacytowane prace (>450), z których większość pochodzi z najlepszych ośrodków badawczych i została opublikowana w ostatniej dekadzie, utwierdza w przekonaniu, że cele tej rozprawy to zadania niezwykle aktualne i ambitne, z obszaru o dużej presji naukowej. Dostrzeżone w tym fragmencie rozprawy nieliczne usterki merytoryczne i redakcyjno-edytorskie nie ujmują jej jakości, a wybrane z nich przytaczam z obowiązku. (i) Czy na pewno kompleks oznaczony numerem **98** (Schemat 87, tekst na str. 61) oraz rodnik **137** (Schemat 104; str. 83) to ‘stany przejściowe’ reakcji, a nie ‘związki pośrednie’? (ii) Pochodne typu **110** przedstawione na Schemacie 94A (str. 74) to tionoestry, a nie ksantogeniany. (iii) Zdanie na str. 38 stanowiące komentarz do Schematu 41, w którym Autor przywołuje pracę F. Gloriusa z 2020 r. powinno być opatrzone stosownym odnośnikiem; prawdopodobnie Autor miał na myśli publikację z *JACS* **2020**, *142*, 10173 lub pokrewną z *Nature Catalysis* **2020**, *3*, 393 (w tym drugim przypadku syntezę oparto o zastosowanie estrów *N*-hydroksyftalimidu jako reagentów dwufunkcyjnych). (iv) Czy w twierdzeniu, że „kataliza fotoredoks nie jest ograniczona jedynie do otrzymywania i utylizacji rodników alkilowych” (str. 91) istotnie chodzi o *utylizację* (w rozumieniu potocznym: zniszczenie, zmarnowanie) czy może raczej o *spożytkowanie* lub *wykorzystanie* (z ang. utilization)?

Przeprowadzone eksperymenty, uzyskane wyniki oraz ich interpretację Autor przedstawił w *Rozdziale 5*. Ta część dysertacji podzielona jest na kilka mniejszych fragmentów, w których Doktorant omówił syntezę wyjściowych bromków winylowych i poszukiwania dogodnej metody ich sprzęgania z generowanymi *in situ* rodnikami alkilowymi, przedyskutował eksperymenty optymalizacyjne, zakres stosowalności opracowanych metod, mechanizm reakcji oraz rezultaty badań dotyczących dalszej funkcjonalizacji uzyskanych produktów. Warto podkreślić, że ta część rozprawy nie jest jedynie prostym tłumaczeniem 1:1 treści zawartych w publikacjach Autora, lecz stanowi istotnie rozszerzoną wersję zawierającą wiele ciekawych detali, dodatkowych wyników nie ujętych w publikacjach i opatrzona jest dojrzałą dyskusją nt. rezultatów.

W poszukiwaniu optymalnego rozwiązania w zakresie sprzęgania wyjściowych bromków winylowych pochodnych alkoholi allilowych, Doktorant inspirował się pracami Negishiego, Barana i MacMillana, przy czym jako przełomowy w kontekście zastosowania odpowiednich karbaminianów w roli substratów, okazał się eksperyment z wykorzystaniem bromku alkilowego w obecności soli niklu oraz katalizatora irydowego. W trakcie prac optymalizacyjnych Doktorant uwzględnił wpływ najważniejszych parametrów, takich jak rodzaj rozpuszczalnika, typ oraz moc zasady, źródła jonów Ni(II), rodzaju liganda i fotokatalizatora. W dalszych pracach nad zakresem stosowalności metody, wykazał, że większość grup maskujących funkcję OH (estry, węglany, etery, etery silylowe, acetale) są dobrze tolerowane w warunkach opracowanej reakcji i tylko w przypadku niezabezpieczonych alkoholi allilowych uzyskiwał umiarkowane wydajności ok. 50%. Ogólny, przekonywujący mechanizm

studiowanej transformacji oparty na trzech powiązanych ze sobą cyklach katalitycznych (niklu, fotoredoks oraz rodnika bromowego) zaproponował w oparciu o precedensy literaturowe.

Co szczególnie istotne, we wzorowo zaplanowanych eksperymentach z użyciem chiralnych izomerycznych karbaminianów o ustalonej konfiguracji (*E* lub *Z*) przy wiązaniu podwójnym układu allilowego, Doktorant wykazał, że w trakcie opracowanej reakcji sprzęgania nie następuje ani izomeryzacja wiązania C=C, ani utrata czystości optycznej na centrum stereogenicznym, co z kolei zapewnia pełną kontrolę stereochemiczną w syntezie docelowych alliloamin (uzyskiwanych przez mgr Garbacza w następczym przegrupowaniu Ichikawy). Warto również zauważyć, że w przypadku bardziej reaktywnych bromków stosowanych jako źródło pośredniego rodnika alkilowego (np. typu benzyłowego, allilowego, propargilowego), z reguły obserwowano niepożądany konkurencyjny przebieg reakcji w kierunku homosprzęgania. Z tym problemem Autor poradził sobie stosując mniej reaktywne prekursor rodników tj. odpowiednie kwasy karboksylowe, w zmodyfikowanym dekarboksylacyjnym wariacie reakcji sprzęgania fotoredoks.

Ponieważ równie dobre rezultaty (jak w przypadku alkoholi allilowych) Doktorant uzyskał w reakcjach sprzęgania z użyciem pochodnych alliloamin, tym samym osiągnął główny zamiar opracowania modularnej procedury syntezy tej grupy połączeń. Uważam, że jest to niezwykle cenne osiągnięcie otwierające dogodny dostęp do wymagających, enancjomerycznie czystych pochodnych alliloaminy, często niedostępnych innymi metodami. Co więcej, ten fragment pracy jest niemal wolny od błędów merytorycznych i edytorskich. Zastanawia mnie jedynie sens podawania średniej wydajności z 36 eksperymentów przeprowadzonych z użyciem strukturalnie zróżnicowanych 1°, 2° oraz 3° bromków alkilowych. Wydaje się, że znacznie ciekawsza byłaby analiza trendów dla wybranych serii, tak jak to przedyskutowano w publikacjach.

Druga część badań własnych Autora dotyczyła funkcjonalizacji uzyskanych produktów w obrębie wiązania podwójnego. Podczas gdy próby konwersji modelowych alliloamin w warunkach hydroacylowania nie dały oczekiwanych rezultatów, w reakcjach hydroestryfikacji Doktorant uzyskał oczekiwane produkty, choć napotkał trudności z okiełznaniem niskiej selektywności reakcji prowadzącej do mieszaniny produktów rozgałęzionych (dr. 1:1) i produktu liniowego, zwykle z przewagą tego drugiego (ca. 2.5:1). Natomiast pełnym sukcesem zakończył się wątek dotyczący utleniającej konwersji alliloamin w kierunku  $\beta$ -aminoketonów, realizowanej w warunkach zmodyfikowanej przez Grubbsa reakcji katalitycznego utleniania olefin, opracowanego pod koniec lat 50' ubiegłego wieku w laboratoriach firmy Wacker. Te wyniki stanowiły podstawę najnowszego doniesienia opublikowanego w *Org. Biomol. Chem.*, w styczniu 2023 r. Doktorant przebadał szeroką gamę substratów uzyskując spodziewane produkty z dobrymi wydajnościami, choć w nielicznych przypadkach zaobserwował i wyjaśnił konkurencyjne powstawanie izomerycznych  $\alpha$ -aminoketonów. Zademonstrował również interesujący, katalityczny wariant tej reakcji z wykorzystaniem tlenu

atmosferycznego w roli utleniacza (w miejsce rutynowo stosowanego w ilościach stechiometrycznych benzochinonu) oraz odpowiednich katalizatorów metalicznych [Fe(pc) lub Co(salophen)].

Mając w ręku opracowane metody syntezy i transformacji enancjomerycznie czystych alliloamin, jako zwieńczenie pracy i przykład możliwego praktycznego ich wykorzystania, Doktorant zaprezentował syntezę kilku wybranych związków bioaktywnych (np. D-AP5, enancjomeru kodonopsyny), jak również kluczowych bloków strukturalnych do dalszego wykorzystania w syntezie chlorochiny oraz związku oznaczonego numerem **304**, wskazanego jako potencjalny lek na mukowiscydozę. Powyższe przykłady stanowią w mojej ocenie doskonały argument co do zasadności podjętej tematyki badawczej i utylitarne go charakteru zaproponowanych rozwiązań. Nieliczne drobne uchybienia językowe i edytorskie zanotowane w tej części rozprawy nie zmieniają bardzo pozytywnego odbioru treści i przytaczam je z obowiązku recenzenta. Są to np. niefortunne sformułowanie na str. 103 „regioselektywność ... jest dużo trudniejsza” czy brak numeracji dla związków opisywanych w trzecim akapicie na str. 111 „niesymetrycznych ketonów, takich jak związki (Schemat 137)”. Można by również dyskutować czy żargonową „degradację” grupy Cbz nie lepiej było zastąpić terminem „wyczerpująca redukcja”.

W ramach przyjętej formuły rozprawy Autor zaniechał duplikowania procedur i innych danych eksperymentalnych, które dostępne są w komplecie jako materiały dodatkowe do publikacji oryginalnych, tzw. *Supporting Information*. Analiza tej dokumentacji wskazuje, że Doktorant poprawnie posługuje się technikami spektroskopii NMR i IR oraz spektrometrii mas w ustalaniu struktury związków organicznych. Kopie załączonych widm NMR potwierdzają spektroskopową czystość uzyskanych materiałów, które z reguły izolował technikami chromatograficznymi. Szkoda, że zrezygnował z wykonania analizy spaleniwowej w celu potwierdzenia analitycznej czystości próbek (taki pomiar jest zarazem świetnym markerem warsztatu chemika syntetyka). Moją szczególną uwagę zwrócił zakres przeprowadzonych eksperymentów, ich różnorodność zarówno pod względem techniki pracy, jak i typów przekształceń (w tym biochemicznych) oraz imponująca liczba wydzielonych i poprawnie scharakteryzowanych nowych związków organicznych.

Z rozmachem co do liczby przeprowadzonych eksperymentów kontrastuje umiarkowana aktywność konferencyjna Doktoranta. Autor raportuje o udziale w trzech konferencjach tematycznych w latach 2018 i 2019 (str. 10), na których zaprezentował dwa postery oraz wygłosił jeden komunikat. Wydaje się, że poza trudnym pod tym względem rokiem 2020 naznaczonym pandemią Covid-19, w pozostałym okresie nie brakowało okazji do zaprezentowania swoich osiągnięć nie tylko w kraju, ale i na arenie międzynarodowej, choćby na konferencjach on-line, często organizowanych bezkosztowo lub z rozsądną kwotą wpisowego. Warto pamiętać, że systematyczny udział w tego typu spotkaniach naukowych służy nie tylko promocji własnych wyników, ale (co ważniejsze na tym etapie rozwoju naukowego) stwarza doskonałą okazję do poszerzania wiedzy i nawiązywania owocnych współprac.

Podsumowując, rozprawę doktorską Pana mgr Mateusza Garbacza oceniam bardzo pozytywnie. Zgłoszone w recenzji krytyczne komentarze i wątpliwości nie umniejszają wysokiej wartości naukowej przedstawionych rezultatów badań, a dostrzeżone drobne potknięcia edytorskie nie odbierają przyjemności w jej lekturze. Praca jest napisana porządną polszczyzną, z użyciem fachowej terminologii chemicznej. Grafiki przygotowane są bardzo starannie i z dużą dbałością o detale. Szczególnie do gustu przypadła mi zastosowana różnorodna kolorystyka dla wybranych fragmentów cząsteczek prezentowanych na rysunkach i schematach, co znacznie ułatwiło dostrzeżenie najbardziej istotnych treści. Badania zostały przeprowadzone w sposób zgodny ze sztuką i dotyczą bardzo aktualnej tematyki, ważnej także z punktu widzenia możliwych zastosowań praktycznych. W mojej ocenie rozprawa mgr Mateusza Grabacza pt. „Wykorzystanie dualnej fotokatalizy w syntezie strukturalnie złożonych amin, alkoholi i karbaminianów allilowych” spełnia z nawiązką wymagania określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku ‘Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce’ (Dz. U. z 2020 r. poz 85 z późn. zm) i w związku z powyższym, rekomenduję Radzie Naukowej IChO PAN dopuszczenie Kandydata do stopnia naukowego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, mając na uwadze wysoki merytoryczny poziom opisanych badań, pracowitość Doktoranta potwierdzoną dużą liczbą uzyskanych związków docelowych, a także wzorową stroną edytorsko-redakcyjną rozprawy uważam, że praca zasługuje na wyróżnienie.

