

Szczecin, 24.02.2021

dr hab. Jacek Sośnicki, prof. ZUT  
Katedra Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Jana Lorkowskiego zatytułowanej „**Synteza, struktura i reaktywność pochodnych izoindolu oraz ich zastosowanie jako prekursorów cyklicznych (amino)(arylo)karbenów**”

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska mgr. Jana Lorkowskiego, która została wykonana pod promotorską opieką prof. dr hab. Cezarego Pietraszuka i została przedłożona Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych. Recenzja została wykonana na prośbę Prodziekana Wydziału Chemii UAM prof. dr. hab. Marcina Hoffmanna (pismo z dnia 25 stycznia 2021 roku).

Polem zainteresowania autora dysertacji, które znakomicie wpisuje się w obszar działalności naukowej promotora, są poszukiwania metod syntezy nowych N-heterocyklicznych karbenów oraz badania poznawcze mające na celu uzyskanie podstawowej wiedzy na temat budowy i właściwości tych intrygujących indywiduów chemicznych. Tematyka podjęta w ramach dysertacji jest bardzo ważna z naukowego i aplikacyjnego punktu widzenia. Zainteresowanie N-heterocyklicznymi karbenami jest ogromne szczególnie w ostatnich latach, choćby ze względu na ich olbrzymi potencjał koordynacyjny, co powoduje, że stanowią one jedną z najważniejszych grup ligandów stosowanych w związkach koordynacyjnych, wykorzystywanych głównie jako katalizatory w bardzo wielu reakcjach organicznych, ale także np. w konstruowaniu organicznych diod elektroluminescencyjnych (OLED). Jednakże, o ile znana jest duża liczba stabilnych związków kompleksowych z ligandami karbenowymi, otrzymywanymi często *in situ*, to liczba poznanych stabilnych, wolnych N-heterocyklicznych karbenów jest stosunkowo niewielka. Dążenie do uzyskania i badania tego rodzaju obiektów mieści się w jednym z głównych nurtów badań naukowych w chemii organicznej i metaloorganicznej na świecie.

W ocenie dysertacji istotne znaczenie ma naukowa sylwetka autora, albowiem brał on udział w pięciu projektach badawczych, jest współautorem 8 artykułów, opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych, z czego dwie prace są ściśle związane z rozprawą doktorską. Wyniki badań przedstawiał także na konferencjach naukowych, a ponadto jest współautorem dwóch patentów. To bardzo dobry dorobek publikacyjny, a jego charakterystyka świadczy o szerokich zainteresowaniach oraz o nieustannym dążeniu Autora do poszukiwania ambitnych celów dla badań naukowych. Jednym z tych celów stały się N-heterocykliczne karbeny i jak wynika z informacji przedstawionej w pracy Doktorant z powodzeniem realizował również te badania podczas kilku staży zagranicznych w najbardziej uznanych grupach badawczych na świecie zajmujących się chemią karbenów.

Celem dysertacji stało się opracowanie efektywnej metody generowania monoaminokarbenów opartych na strukturze izoindolu, umożliwiającej ich detekcję i izolację. Przegląd danych literaturowych wskazuje, że pomimo podjęcia szeregu prób cykliczne (amino)(arylo)karbeny nie zostały dotąd dobrze poznane. Oceniana rozprawa doktorska pod względem formalnym ma układ klasyczny i zawiera wszystkie elementy charakteryzujące poprawnie przygotowane dysertacje. W jej skład wchodzi następujące elementy: streszczenie, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, część literaturowa, cel pracy, omówienie wyników, część eksperymentalna, podsumowanie i spis literatury. Do pracy został dołączony wykaz dorobku naukowego Doktoranta.

Dokonując przeglądu literaturowego Doktorant poruszył istotne zagadnienia związane z tematem pracy w sposób logiczny i bardzo rzeczowy, co wskazuje na bardzo dobrą znajomość zagadnień dotyczących budowy i stabilności karbenów, a w wśród nich metod detekcji oraz eksperymentalnych i teoretycznych sposobów oceny ich właściwości stereoelektronowych. W dalszej części Autor zwięźle omówił sposoby generowania aminokarbenów, a także przedstawił dotychczasowy stan badań dotyczący monoaminokarbenów. W ostatniej części przedstawił zastosowania cyklicznych monoaminokarbenów, chociaż wydawać by się mogło, że uczynił to nader skrótowo w stosunku do istniejącej ogromnej wiedzy na ten temat. Mimo to znakomicie dobrane przykłady aplikacji w/w karbenów wystarczyły, aby dostatecznie podkreślić ich aplikacyjny charakter, a nawet spowodować u czytelnika chęć rozszerzenia tej wiedzy w obszernych pracach przeglądowych oraz innych pracach oryginalnych wskazanych w tej części pracy. Wybór zagadnień w części literaturowej jest moim zdaniem w pełni uzasadniony i bardzo

dobrze współgra z tematem rozprawy doktorskiej, a ponadto bardzo dobrze wprowadza czytelnika w zagadnienia, które są opisane w części dotyczącej badań własnych. Część literaturowa świadczy o bardzo swobodnym poruszaniu się Doktoranta w obszarze aktualnej wiedzy w ramach tematu dysertacji.

Zaplanowane badania były realizowane w dwóch zasadniczych częściach. W pierwszej części podjęto próby opracowania efektywnej metody generowania karbenu przy wykorzystaniu pochodnych 1,1-difenyloizoidolu, natomiast w drugiej części obiektem badań był układ spiropołączonego izoidolu i adamantanu, przy czym wyniki opisane w pierwszej części badań zostały już opublikowane w pracach, w których Doktorant jest głównym autorem, natomiast te z drugiej części są zapewne w trakcie przygotowania do publikacji.

W pierwszej części badań własnych Doktorant opisał opracowaną przez siebie skuteczną metodę syntezy i izolacji produktów addycji alkoholi do triflatowej soli 1,1-difenyloizoidolu. Następnie udowodnił, że addukty te są zdolne do generowania karbenu w reakcji termolizy, przy czym dowód opierał się na charakterystycznej reakcji karbenu z elementarną siarką. Niestety Doktorantowi nie udało się ani otrzymać, ani nawet wykryć metodami NMR wolnego karbenu. Jednakże kolejny dowód na powstawanie karbenu w wyniku termolizy to fakt otrzymania pochodnej antracenu. W wyniku kolejnych prób Doktorant wykazał, że pochodne antracenu powstają łatwiej pod wpływem nienukleofilowej zasady LiHMDS z soli 1,1-difenyloizoidolu z anionem chlorkowym, które z kolei otrzymał z adduktów alkoksylowych. Stwierdził ponadto, że przy zastosowaniu octanu miedzi(I) możliwa jest także reakcja konkurencyjna, polegająca na wychwyceniu powstającego karbenu z utworzeniem nowego karbenowego kompleksu miedziowego, co zapobiegało jego częściowemu przegrupowaniu do pochodnych antracenu. Wspomniany kompleks miedzi został wyizolowany i opisany. Zaobserwowanie większej łatwości generowania karbenu z soli izoidoliowej z anionem chlorkowym na skutek dodatkowej aktywacji poprzez wiązanie wodorowe oraz otrzymanie nowych produktów antracenu, powstałych w wyniku przegrupowania karbenu poprzez zaangażowanie jednej z grup fenyłowych, to ważny element pracy.

Druga część pracy zatytułowana „Synteza, struktura i reaktywność pochodnych spiro-adamantoizoidolu” obejmuje zastosowanie w pierścieniu izoidolu sztywnego fragmentu adamantanu zamiast ugrupowania difenyłowego, przy czym obiekt badań

rozszerzono o pochodną izoindolu z dodatkowym pierścieniem benzenowym, a więc o pochodną benzoizoindolu. W opisie badań tych dwóch obiektów wprowadzono podrozdziały, które nazwano: „4.2.1 Pochodna fenylowa”, „4.2.2 Pochodna naftyłowa”. Chociaż można się domyślać, że chodzi o rozgraniczenie wyników badań uzyskanych dla dwóch układów pierścieniowych, to nazwanie podrozdziałów „Pochodna fenylowa” i „Pochodna naftalenowa” nie jest zbyt trafne, a może być nawet mylące, a to dlatego, że w pochodnej izoindolu nie ma grupy fenylowej (która *de facto* jest grupą jednowartościową), obecny jest natomiast pierścień benzenowy. Natomiast w pochodnej benzoizoindolu, można wprawdzie wyróżnić pierścień naftalenu, jednakże jest to jednolity, skondensowany układ heterocykliczny. Pomijając tę nieścisłość należy jednak stwierdzić, że wyniki opisane w tej części pracy są również bardzo interesujące: Z triflatowej soli spiroadamantoizoindoliowej, otrzymanej z dobrą wydajnością w reakcji deprotonowania octanem sodu w obecności CuCl, Doktorant otrzymał nowy kompleks miedzi z ligandem karbenowym. Jak się wydaje, kluczowe dla pozytywnego przebiegu reakcji było wprowadzenie anionu chlorkowego w postaci CuCl, a także zastosowanie pochodnej z fragmentem adamantanu, co mogło zwiększyć stabilność wytworzonego karbenu. Przypuszczenie dotyczące pozytywnego wpływu fragmentu spiroadamantanowego na stabilność karbenu zostało następnie potwierdzone otrzymaniem tioamidu i selenoamidu z bardzo dobrymi wydajnościami, a także wydajną syntezą kompleksu rodowego. W tym miejscu dochodzimy do najciekawszego fragmentu badań, gdyż podjęto udaną próbę detekcji wolnego karbenu z soli triflatowej przy wykorzystaniu KHMDS w probówce NMR, obserwując charakterystyczny sygnał  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta = 300$  ppm, co dobitnie świadczy o utworzeniu wolnego karbenu. Badania temperaturowe wykazały, że powstały karben jest stabilny do  $-40^\circ\text{C}$ , gdyż powyżej tej temperatury następuje insercja HMDS. Jest to duży sukces eksperymentalny i muszę zgodzić się z wnioskiem autora, że jest to najważniejsze osiągnięcie opisane w pracy.

Kolejny fragment pracy dotyczy badań spiroadamantanowych pochodnych benzoizoindolu i - jak już wspominałem - nie jest to układ ze „sprzężonym pierścieniem fenylowym”, jak pisze Autor na stronie 51 (ostatni wiersz) oraz na stronie 53 (trzeci wiersz od góry), lecz układ ze skondensowanym pierścieniem benzenowym. W tej części Doktorant opisał otrzymanie potencjalnego prekursora karbenu **6c-OTf** wychodząc z aldehydu 2-bromo-1-naftoesowego. (Na marginesie wspomnę, że chociaż autor podaje pracę źródłową syntezy

tego aldehydu, to w pracy tej nie można jednak doszukać się informacji na ten temat.) Z otrzymanego prekursora Autor następnie otrzymał kompleks miedziorganiczny w warunkach reakcji, które z powodzeniem zastosował wcześniej (CuCl, AcONa), co jednoznacznie wskazuje na powstawanie karbenu. Jednakże deprotonowanie spiroadamantanowego prekursora z układem benzoizindolu przy użyciu KHMDS dało inny wynik niż w przypadku analogicznej reakcji dla pochodnej izoindolu, gdzie do  $-40^{\circ}\text{C}$  obserwowano wolny karben, a powyżej tej temperatury otrzymano produkt insercji. Tutaj otrzymano produkt przegrupowania – pochodną z nowoutworzonym pierścieniem cyklobutanu. Jest to bardzo intrygujący i ciekawy wynik i należy docenić dążenia Autora do wyjaśnienia mechanizmu tej reakcji w oparciu o dane literaturowe, poprzednie doświadczenia oraz własne „eksperymenty myślowe”. Jednakże w kontekście poprzednich badań nasuwa mi się pytanie, czy wykonano lub czy planuje się wykonać próbę detekcji tego karbenu, podobnie jak to zrobiono dla pochodnej izoindolu. Jeżeli nie, to dlaczego? Odnośnie przedstawionych przez Autora propozycji mechanistycznych moja generalna uwaga odnosi się do opisów mechanizmów reakcji, w których powinno się stosować ustaloną konwencję, tzn. struktury rezonansowe łączone strzałką z dwoma grotami powinny być zamknięte nawiasem kwadratowym. Ponadto na schemacie 18 powinno się zweryfikować strukturę rodnika A i w tym przypadku wskazać na migrację rodnika wodoru. Wydaje się też, że na schemacie 19 związki **C'** i **B'** powinny być w relacji równowagi, a nie mezomerii. W reakcjach przemiany **B'** do **D** (schemat 19) oraz w przemianie **Ia** do **IIa** (schemat 22) nie zachodzi migracja atomu wodoru („H migracja”), ponieważ ma tu miejsce elektrocykliczne zamknięcie pierścienia i nie jest to ekspansja pierścienia, która oznacza powiększenie jego rozmiarów. Podobnie w kilku miejscach niezbyt fortunnie używane jest pojęcie „kontrakcji”, gdyż zgodnie z kanonem oznacza ono zmniejszenie rozmiarów pierścienia (np. schemat 19, reakcja **C'** do **B'** oraz schemat 22, reakcja z **Ib** do **10c**). Ostatnia już uwaga, jaka nasuwa się w tej części pracy również dotyczy nazewnictwa niektórych omawianych procesów. Otóż w ustalonej konwencji w chemii organicznej rozkład cząsteczki oznacza w rzeczywistości reakcję eliminacji, czyli odłączenie co najmniej jednego fragmentu, a przegrupowanie to reorientacja, czyli izomeryzacja z zachowaniem składu atomowego cząsteczki. W wielu miejscach Autor niezbyt starannie rozgranicza te pojęcia pisząc np., że „Otrzymanie pochodnej **10c** ... świadczy o rozkładzie wygenerowanego CAArC...” (drugi wiersz na stronie 57) chociaż produkt ten jest efektem przegrupowania karbenu. Inne miejsca tego

typu to: tytuł schematu 18, drugi wiersz na stronie 43, siódmy wiersz na stronie 44, 27 i 28 wiersz na stronie 57, a także 11 wiersz od dołu strona 59.

W części eksperymentalnej pracy Pan mgr Jan Lorkowski umieścił niezbędne informacje dotyczące stosowanej aparatury (pomijając jednak dane dot. aparatury do analizy rentgenostrukturalnej), używanych odczynników, rozpuszczalników oraz procedury ich przygotowania, opisał procedury otrzymanych związków, a także przedstawił ich charakterystykę spektralną NMR oraz wyniki analiz HRMS. Ten fragment przygotowany jest dosyć szczegółowo, a jego atutem są załączone widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR. Dzięki temu znalazłem kilka nieścisłości w danych spektralnych, których usunięcie może się przyczynić do łatwiejszego opublikowania tych wyników. W opisie  $^1\text{H}$  NMR związku **2b-OMe** wykazano 30 atomów wodoru, podczas gdy związek ma ich 29. Dla pochodnej **2b-OEt** w opisie  $^1\text{H}$  NMR są podane 33 atomy wodoru, natomiast związek ma ich 31. Dla pochodnej **3a-S** w opisie  $^1\text{H}$  NMR uwzględniono 21 atomów wodoru, natomiast związek ma ich 31. Podobne nieścisłości dotyczą opisu widma  $^1\text{H}$  NMR związku **5a-Cu**, bromonaftalenowej metanoiminy (str. 87), a także pochodnej **7c-Cu** (str. 93). Dla tego ostatniego związku również w opisie widma  $^{13}\text{C}$  NMR wskazano o jeden atom węgla więcej, niż to wynika ze struktury. Z kolei dla związku **7a-S** brakuje jednego sygnału  $^{13}\text{C}$  NMR w części „alifatycznej” widma. Dwóch atomów wodoru brakuje także w opisie widma  $^1\text{H}$  NMR pochodnej **7a-Se**, natomiast w opisie  $^{13}\text{C}$  NMR kompleksu rodowego **8a-Rh** obecnych jest więcej sygnałów, niż by to wynikało ze struktury. Zdaje się, że w opisie tego związku nie uwzględniono rozszczepienia sygnałów pochodzących od alkenowych atomów węgla liganda COD pod wpływem rodu. Przykłady takich sprzężeń można znaleźć w literaturze. Należy także zweryfikować dane spektralne dotyczące związku **10c**, łącznie z analizą HRMS. Te uwagi nie podważają oczywiście poprawności struktur opisanych związków, gdyż niemal wszystkie istotne struktury zostały jednoznacznie rozwiązane w wyniku analizy rentgenograficznej monokryształu. Być może ta pewność co do poprawności rozwiązanych struktur stępiła nieco precyzję przygotowania niektórych opisów NMR. Kolejne uwagi, jakie nasunęły mi się przy czytaniu tej części pracy to brak temperatur topnienia związków (co jest raczej standardowym wymaganiem w zakresie danych fizykochemicznych), a także brak wskazania, że otrzymane związki to mieszaniny racemiczne, np. w nazwie poprzez zastosowanie notacji *RS* lub ( $\pm$ ). Uwaga ta wydaje mi się o tyle istotna, że wiele

związków posiadających centrum asymetrii narysowanych jest w postaci jednego enancjomeru.

W przedłożonej rozprawie doktorskiej występują także pewne nieścisłości w zapisach bibliograficznych. Spis literatury obejmuje 134 pozycje, przy czym odnośniki 81 i 100 oraz pozycje 77 i 105 są tożsame. Ponadto w pozycji 74 nie zostali wymienieni wszyscy autorzy. Mimo tych błędów należy stwierdzić, że wskazana bibliografia jest bardzo dobrze dobrana, obejmuje najważniejsze i najbardziej aktualne pozycje literaturowe związane z tematem pracy.

Praca jest staranna od strony edytorskiej. Zamieszczone rysunki, widma i schematy reakcji są dobrej jakości, a od strony językowej praca zawiera niewiele błędów literowych i językowych.

Podsumowując stwierdzam, że pomimo niewielkich uchybień praca jest wykonana na bardzo dobrym poziomie naukowym. Pan mgr Jan Lorkowski z powodzeniem osiągnął najważniejsze cele, a jego rozprawa doktorska stanowi indywidualne, oryginalne rozwiązanie uzyskane w ramach procesu naukowego i spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki” (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789), a także odpowiednie zapisy ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668).

Wniosuję zatem do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Pana mgr. Jana Lorkowskiego do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.