

**Ocena
dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr Łukasza Albrechta
w postępowaniu habilitacyjnym**

Łukasz Albrecht urodził się 5 września 1980 roku w Łodzi. Studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej ukończył w 2004 roku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał na tym Wydziale 24 lutego 2009 roku na podstawie rozprawy *Zastosowanie reagentów fosforowych w stereoselektywnej syntezie związków karbo- i heterocyklicznych* (promotor, prof. dr hab. H. Krawczyk). W latach 2009-2013 był pracownikiem naukowo-technicznym, następnie asystentem od listopada 2013 do lutego 2014, a od marca 2014 pracuje na stanowisku adiunkta na tym samym Wydziale.

Dorobek naukowy przed doktoratem

Liczba publikacji – 14, wszystkie współautorskie z grupą prof. H. Krawczyka (*Synthesis*, 3; *Tetrahedron*, 4; *Eur.J.Med.Chem.*, 1; *Phosphorous, Sulfur, and Silicon*, 1; *Acta Cryst.E*, 3) oraz grupą prof. K. A. Jorgensena (*J.Org.Chem.* 1; *Chem.Eur.J.* 1), gdzie przebywał na stażu doktoranckim, 04 – 08. 2008. Dr Albrecht uzyskał Nagrodę Prezesa Rady Ministrów za najlepszą pracę doktorską w 2009 roku, jak również Nagrodę PTChem - Sigma-Aldrich.

Monotematyczny cykl publikacji habilitacyjnych

Cykl 15 publikacji z lat 2010 - 2014, pt. *Katalizowane chiralnymi aminami nowe asymetryczne reakcje związków karbonylowych i ich zastosowania syntetyczne*, składa się z 12 eksperymentalnych prac badawczych, jednej pracy klasyfikującej reakcje organokatalityczne według oryginalnej koncepcji i nomenklatury (ref. H1, *Angew. Chem.* 2011) oraz 2 artykułów przeglądowych (H14 i 15, *Catal. Sci. Technol.* 2012 i *Chem. Eur. J.* 2014, *cover paper*).

Prace są współautorskie i w 13 autorem korespondencyjnym jest prof. K. A. Jorgensen, Aarhus, Dania, gdzie Habilitant przebywał na stażu post-doktorskim i gdzie większość prac została wykonana. W dwóch publikacjach jest autorem korespondencyjnym, z których jedna (H8, *Synlett*, 2014) pochodzi z Jego grupy badawczej. Jednak w 12 publikacjach jest pierwszym autorem i nie wynika to z porządku alfabetycznego, lecz z Jego wiodącego wkładu koncepcyjnego, eksperymentalnego i edytorskiego, co stwierdzają wszyscy współautorzy prac, nawet tych, których nie jest pierwszym autorem. Prof. K.A. Jorgensen pisze, że doceniając kreatywność dr Albrechta umożliwił Mu większą swobodę badawczą dla dalszego rozwoju naukowego. O swoim udziale, Profesor pisze, że współtworzył koncepcję badań i

pomagał w ich realizacji („I was co-designing the research helping to develop it in the right direction”).

Badania habilitacyjne koncentrują się na asymetrycznych organokatalitycznych reakcjach sprzężonych enali i dienali. Są to nowoczesne, kaskadowe sekwencje nie wymagające wydzielania produktu po każdej przemianie. Pierwszą pracą cyklu jest formalna trans-2,3-dihydroksylacja oraz trans-2,3-aminohydroksylacja α,β -nienasyconych aldehydów (enali), katalizowana silylowanym difenyloprolinolem, z kluczowym etapem enancjoselektywnego tworzenia pośrednich 2,3-epoksy- lub 2,3-azirydynoaldehydów (EA i AA). Dalsze kaskadowe przemiany doprowadziły do zabezpieczonych 2,3-dihydroksyaldehydów i 3-podstawionych 2-metoksyazetydyn-3-oli, a następnie do D-allozy i D-3-aminoallozy (H2, *JACS*, 2010). Wykonano badania mechanistyczne ze znakowaniem izotopowym (^{18}O) i zaproponowano mechanizm enancjoselektywnej epoksydacji nadtlenkiem wodoru. Praca wyznacza nowe możliwości syntetycznych zastosowań i skłania do refleksji nad rozwojem epoksydacji od Weitza-Scheffera do współczesności. W kolejnych pracach, pośrednie EA i AA były kluczowe w dalszych kaskadowych przemianach. Tak więc, w wyniku reakcji Feista - Benary ze związkami 1,3-dikarbonyłowymi otrzymano 2-hydroksyalkilo- i 2-aminoalkilofurany. Wykazano też możliwość syntezy 2,3-dihydrofuranów z trzema centrami stereogenicznymi (H3, *JACS* 2010, *highlight*, *Synfacts*). [3+2]-Annulacja pośrednich EA i AA z amidynami, mocznikami i tiomocznikami, jako 1,3-dinukleofilami, doprowadziła do optycznie czynnych hydroksyalkilo- i aminoalkiloimidazoli, oksazoli i tiazoli, 92-96 % ee, wydajność 52-76 % (H5, *Chem.Eur.J.* 2011, *highlight*, *Synfacts*), a anulacja z 2-aminopirydynami do 3-hydroxyalkiloimidazo[1,2-a]pirydyn i indolizyn (H4, *Chem.Sci.* 2011, *edge article*). Podjęto też ambitną, syntetycznie i mechanistycznie ważną przemianę pośrednich EA i AA, drogą kaskady: benzylowanie / reakcja Friedela-Craftsa iminy z fenolami/cyklizacja 5-egzo-tet, otrzymując optycznie czynne 2,3-dipodstawione-2,3-dihydrobenzofurany, d.r. 20:1, 92-07 % ee, wydajność 44-70 % (H6, *Angew. Chem*, 2011). Związki tego typu wykazują aktywność biologiczną i są też strukturalnymi fragmentami związków naturalnych, np.taksolu, a dotychczasowe asymetryczne syntezy są wieloetapowe. Opracowano nomenklaturę kaskadowych przemian (H1, *Angew.Chem.* 2011).

Druga grupa cyklu publikacji opisuje asymetryczne regioselektywne addycje do enali i 2,4-dienali poprzez odpowiednie di- i trienaminy generowane z użyciem aminokatalizatora. Tak więc, dienamin generowanych wobec silylowanego difenyloprolinolu, użyto do reakcji hetero-Diesla-Aldera z N-aryloiminami aldehydów salicylowych, otrzymując po dwóch dalszych kaskadowych reakcjach benzokazocyny z mostkiem RCH, d.r. 7:1 - 20:1, 88 % ee,

wydajność 66-88 % (H7, *Org.Lett.* 2014). Natomiast w wyniku reakcji (E)-3-alkilideno-5-arylofuran-2(3*H*)-onów z trienaminami, generowanymi z dienali wobec tego samego aminokatalizatora, otrzymano spirocykliczne $\Delta^{\beta,\gamma}$ -butenolidy z wysoką enancjoselektywnością, 89-98 % ee, lecz umiarkowaną diastereoselektywnością, 1:1- 3,5 i wydajnością 26-65 % (H8, *Synlett* 2014).

W pracy H9, *JACS* 2012, wykonano syntezę cyklobutanów z czterema centrami stereogenicznymi, 99 % ee, wydajność 62-88 %, drogą formalnej [2+2]-cykloaddycji nitroalkenów w pozycje 3,4 dienaminy. Kluczowe znaczenie dla selektywnego elektrofilowego ataku w pozycję 4 miał nowy aminokatalizator, amid kwasu kwadratowego i 2-aminometylopirolidyny, aktywujący nitroalken przez tworzenie wiązań wodorowych i powodujący odpowiednie ułożenie przestrzenne obydwu reagentów. Kształt katalizatora dobrano przez modelowanie stanu przejściowego. Opracowaną strategię aktywacji przez wiązania wodorowe użyto też do reakcji hetero-Dielsa-Aldera pośrednich dienamin z α,β -nienasyconymi ketoestrami, otrzymując pochodne dihydropiranu z trzema centrami stereogenicznymi, 85-91 % ee, d.r. 3:1-11:1, wyd. 42-52 % (H10, *Angew.Chem.* 2012). Jeszcze większym wyzwaniem była [4+2]-cykloaddycja cyjanochromonów i 1,4-naftochinonów w odległe 3,6-pozycje pośrednich trienamin. Stosując tę strategię, wobec tego samego aminokatalizatora, otrzymano odpowiednio pochodne tetrahydroksantonu (H11, *Angew.Chem.* 2011) oraz karboannulowane pochodne 1,4-naftochinonu (*Org. Lett.* 2013, *highlight*, *Synfacts*).

Alkoholi Mority-Baylisa-Hillmana (MBH), aktywowanych poprzez jon iminiowy i wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z grupą hydroksylową, użyto do stereokontrolowanej formalnej reakcji S_N2' z olefinowymi oksindolami otrzymując 3-alkilideno-2-norbornanony z czwartorzędowym centrum w pozycji 5, d.r. 3:1 - >95:5, 70-94 % ee. Jednak synteza jest ograniczona do alkoholi MBH z pierścieniem 5-członowym (H13, *Chem.Eur.J.*, DOI).

Główne osiągnięcia, wnoszące znaczny wkład do syntezy organicznej, są następujące:

- 1) Opracowanie nowych stereoselektywnych metod funkcjonalizacji sprzężonych enali i dienali w pozycjach odległych od centrum stereogeniczności organokatalizatora (*remote functionalization*) i zaprojektowanie pożądanej geometrii stanu przejściowego przez tworzenie wiązań wodorowych.
- 2) Zastosowanie opracowanych reakcji kaskadowych (*one-pot*) do wydajnych asymetrycznych syntez różnorodnych związków alifatycznych, karbo- i heterocyklicznych.
- 3) Opracowanie oryginalnej nomenklatury kaskadowych reakcji i ukazanie perspektyw ich dalszego rozwoju.

Wyżej przedstawiony cykl publikacji jest tematycznie zwarty i skoncentrowany na asymetrycznych, organokatalitycznych, kaskadowych reakcjach sprzężonych enali i dienali. Prace zostały opublikowane we wiodących czasopismach międzynarodowych, a niektóre zostały wyróżnione jako ilustracja okładki lub opis (*highlight*). Obejmują dużą grupę reakcji i zawierają obszerny materiał eksperymentalny. Zostały wykonane współczesnymi technikami chemii organicznej oraz metodami obliczeniowymi. Zawierają opracowania nowych metod syntezy, optymalizację warunków, badania zakresu reakcji, badania mechanistyczne oraz ukazują kierunki i możliwości zastosowań w syntezie organicznej. Osiągnięto wysoką diastereo- i enancjoselektywność oraz wysokie wydajności kaskadowych przemian, co ma pierwszorzędne znaczenie dla możliwości praktycznych zastosowań. Wiodący wkład Habilitanta, przede wszystkim koncepcyjny, jak również wykonawczy, jest udokumentowany.

Pozostały dorobek naukowy po doktoracie

Poza cyklem habilitacyjnym, w dorobku jest jeszcze 16 publikacji współautorskich w czasopismach z listy filadelfijskiej, w tym 5 artykułów przeglądowych (*Chem.Eur.J.*, udział 60%; *Acc.Chem.Res.*, 20%; *Chem.Sci.*, cover paper, 40%; *Eur.J.Org.Chem.* 2011, 35% i praca w druku, 40%). Publikacje te są tematycznie związane z cyklem habilitacyjnym, a praca w druku pochodzi z Jego grupy badawczej. Jest też współautorem rozdziału w monografiach *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysis, Reactions and Applications*, Wiley-VCH, 2013 (20%) i *Natural Lactones and Lactames – Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, 2013 (40%).

Wspólne prace badawcze z grupą prof. K.A. Jorgensena koncentrują się na organokatalitycznych reakcjach sprzężonych enali i dienali oraz enancjoselektywnej syntezie związków heterocyklicznych. Tak więc, drogą tandemowej reakcji enali poprzez epoksy- lub azirydino aldehydy ulepszono metodę syntezy β -hydrokso- i β -aminoestrów, 92-98 % ee, wyd. 34-96% w gramowej skali (*Org.Lett.* 2010). Opracowano stereokontrolowaną addycję Diosa-Aldera arylo-metylenoazlaktonów w pozycji 3,6-trienamin, generowanych z 2,4-dienali, otrzymując addukty, d.r. 5,1-8.1, 90-99 % ee, wydajność 51-90 %, które przekształcono w estry metylowe α,α -dipodstawionych aminokwasów, a następnie w peptydy (*Chem.Eur.J.* 2011).

Wybitną pracą jest odwrócenie reaktywności sprzężonych enali i dienali w stereokontrolowanych reakcjach 1,4- i 1,6-addycji Michaela poprzez jony iminiowe do olefinowych butyrolaktonów i azlaktonów (*JACS* 2013). Jest to praca ukazująca nowe możliwości kontroli reakcji tych sprzężonych układów, która została natychmiast zauważona i skomentowana w *ChemCatChem* 2013, *highlight*.

Enancjoselektywna, organokatalityczna, synteza podstawionych tiofenów, dihydrokumaryn

i 2,3-dihydrobenzofuranów umożliwia dogodny dostęp do tych biologicznie aktywnych związków (*Org.Lett.* 2012, 724 i 5526; *Chem.Asian J.* 2013).

Prace z grupą prof. H. Krawczyka (*Synthesis* 2012; *Tetrahedron Lett.* 2013) skupiają się na wykorzystaniu fosfonowych pochodnych kwasu akrylowego do syntezy α -metyleno- γ -laktamów oraz β,γ,δ -tetrapodstawionych α -metyleno- δ -laktonów. Syntezy tego typu laktonów i laktamów o działaniu cytotoksycznym są też przedmiotem dwóch prac z niewielkim udziałem Habilitanta w grupie prof. T. Janeckiego (*Eur.J.Org.Chem.* 2011; *RSC Adv.* 2013). Początkiem samodzielnych badań, poza publikacją H8 cyklu habilitacyjnego, jest organokatalityczna synteza racemicznych fosforylowanych aminokwasów przez addycję Michaela α -podstawionych azlaktonów do winylo(bis)fosfonianów. Jednak wobec zastosowanych katalizatorów cynchoninowych nie osiągnięto wysokiej enancjoselektywności (*Synthesis* 2014).

W wyżej przedstawionych pracach badawczych z grupami prof. K.A Jorgensena (6), prof. H.Krawczyka (2) i prof. T.Janeckiego (2) udział Habilitanta wynosi 25-40% (8 prac), 10% i 5% (2) oraz 1 praca ze swoją grupą badawczą (40%). Charakter swojego udziału we wszystkich tych pracach, poza ostatnią i artykułami przeglądowymi, Habilitant określa jako badanie optymalizacji i zakresu reakcji oraz udział w przygotowaniu manuskryptu.

Całkowity dorobek naukowy

Liczba publikacji : 46, w tym 14 przed doktoratem. Sumaryczny IF= 254,81.

Liczba cytowań: 927, bez autocytowań (WoS), w tym cykl habilitacyjny - 371; IF=127,814.

Indeks Hirscha = 18.

Nagrody i wyróżnienia naukowe: Nagroda Naukowa im. Profesora Mieczysława Mąkoszy, 2014; Finalista nagród naukowych tygodnika Polityka; Nagroda Prezesa Rady Ministrów za najlepszą pracę doktorską w 2009 r. oraz Nagroda PTChem-Sigma-Aldrich.

Współpraca międzynarodowa: wieloletnia współpraca z prof. K.A.Jorgensenem.

Udział w konferencjach: międzynarodowe 7, po doktoracie 2, lecz bez wykładu; krajowe 13, po doktoracie 4. Jednak wysłuchałem bardzo dobrego wykładu Habilitanta na konferencji „Postępy w syntezie związków nieracemicznych”, Świeradów, 2014.

Recenzje: trzy projekty badawcze FNP - program Skills, oraz recenzje dla czasopism: *Chem Commun.*,1; *RSC Adv.*, 1; *Comptes Rendus Chemie*, 1.

Działalność dydaktyczna

Habilitant ma doświadczenie w pracy dydaktycznej. Prowadził ćwiczenia z Chemii Organicznej oraz Analizy Instrumentalnej na studiach I stopnia. Prowadził wykład *Kataliza*

organiczna, ćwiczenia z Chemii Organicznej oraz projekt technologiczny *Technologia leków i środków ochrony roślin* na studiach II stopnia. Na Studium Doktoranckim prowadził wykład i seminarium *Organocatalysis - a shortcut to chemical diversity*. Sprawował opiekę nad pracami magisterskimi (5) i inżynierskimi (4), jest opiekunem 3 prac doktorskich.

Działalność organizacyjna

Zorganizował grupę badawczą i kieruje wykonaniem 3 projektów badawczych, program Lider, NCBR 2013-2016; program Homing Plus, FNP 2013-2015, program Iuventus Plus, MNiSW 2015-2016 (wspólnie z grupą prof. K.A.Jorgensena).

Konkluzja

Badania dr Ł.Albrechta po doktoracie są wyraźnie ukierunkowane i w obszernym cyklu publikacji habilitacyjnych koncentrują się na asymetrycznych, organokatalitycznych reakcjach kaskadowych sprzężonych enali i dienali. Umożliwiły one funkcjonalizację tych związków w pozycjach odległych od centrum stereogeniczności organokatalizatora. Doprowadziły do nowych dróg syntezy szeregu związków alifatycznych, karbo- i heterocyklicznych oraz pokazały nowe możliwości syntezy cukrów, aminokwasów i peptydów. Osiągnięte wyniki stanowią znaczny wkład do syntezy organicznej i były wyróżniane w literaturze jako ilustracja okładki (*cover paper*), *edge article*, lub opis (*highlight*). Często cytowany, obszerny cykl publikacji habilitacyjnych wraz z dużą grupą pozostałych publikacji przekracza dorobek zwykle prezentowany w rozprawach habilitacyjnych. Habilitant był nagradzany za najlepszą pracę doktorską w 2009 r. (Nagroda Prezesa Rady Ministrów i Nagroda PTChem-Sigma Aldrich) oraz po doktoracie (Nagroda im. Profesora Mieczysława Mąkoszy) i był stypendystą FNP, program KOLUMB. Nawiązał owocną współpracę międzynarodową z prof. K.A. Jorgensenem, Aarhus, Dania. Stworzył grupę badawczą, sprawuje opiekę nad trzema doktorantami i uzyskał finansowanie trzech projektów badawczych z NCBR, FNP i MNiSW. Wykazał istotną aktywność naukową i jest jednym z nielicznych młodych doktorów o tak dużej dynamice rozwoju naukowego (indeks Hirscha = 18). Posiada umiejętność klarownej prezentacji wyników badań oraz ma doświadczenie w pracy dydaktycznej.

Zatem uważam, że dr Łukasz Albrecht spełnia warunki ustawowe wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego nauk chemicznych.


Prof. dr hab. Marek Zaidlewicz

Toruń, dnia 14 lutego 2015 r.