



Poznań, dnia 18 lutego 2021 roku

**Ocena wniosku habilitacyjnego „*Reakcje chiralnych związków indoorganicznych generowanych z 4-winylo- oraz 4-etynylo- $\beta$ -laktamów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>” i osiągnięć naukowych doktora Bartosza Krzysztofa Zambronia***

Dr Bartosz Zambrón, obecnie zatrudniony na etacie adiunkta w Instytucie Chemii Organicznej PAN, złożył do Rady Doskonałości Naukowej wniosek o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie: nauki chemiczne. Podstawą wniosku jest cykl monotematycznych publikacji opatrzonych komentarzem, pt.: „*Reakcje chiralnych związków indoorganicznych generowanych z 4-winylo- oraz 4-etynylo- $\beta$ -laktamów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>”.*

***Ocena osiągnięć naukowych***

Dr Bartosz Zambrón jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, gdzie w roku 2006 wykonał pod wspólną opieką prof. dra hab. Michała Fedoryńskiego i prof. dra hab. Sławomira Jarosza z Instytutu Chemii Organicznej PAN pracę magisterską, pt.: „*Reakcje cyjanohydrin z 1, $\Omega$ -dihaloalkanami w warunkach zasadowych*”.

Po uzyskaniu magisterium Habilitant dalszą edukację kontynuował w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Tamże, pod opieką prof. dr. hab. Marka Chmielewskiego wykonał, a następnie w roku 2011 obronił pracę doktorską, pt.: „*Reakcje alkilowania nukleofilowych arenów 4-acyloksyazetydynonami*”.

W trakcie studiów doktoranckich dr Zambrón był głównym wykonawcą grantu promotorskiego „*Stereoselektywna synteza 4-arylo- $\beta$ -laktamów o potencjalnych właściwościach farmakologicznych*”, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (kierownik: prof. dr hab. Marek Chmielewski). Efektem tego projektu są dwie publikacje w czasopiśmie *Tetrahedron*, które obecnie

Prof. dr hab. Marcin Kwit  
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań  
tel. +48 61 829 16-89  
Marcin.Kwit@amu.edu.pl

[www.stereochemia.amu.edu.pl](http://www.stereochemia.amu.edu.pl)

może nie charakteryzuje się wysokimi parametrami, ale bez wątplenia jest jednym z periodyków istotnych dla rozwoju chemii organicznej.

Po obronie doktoratu i krótkim stażu podoktorskim w zespole prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego, dr Bartosz Zambrón wyjechał na dwuletni staż podoktorski do Lozanny (Szwajcaria), gdzie w tamtejszej Politechnice pracował w zespole profesora Pierre'a Vogla. Nie były to jednak pierwsze staże w karierze Habilitanta. W 2009 roku uzyskał Stypendium Rządu Francuskiego na pobyt badawczy we Francji (Universite de Reims, Champagne-Ardene, Reims, zespół prof. Jana Szymoniaka).

Na Uniwersytecie Jagiellońskim dr Zambrón uczestniczył w realizacji finansowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej grantu „Biomimetyczne asymetryczne reakcje tworzenia wiązań węgiel-węgiel – projektowanie katalizatorów i ich zastosowania”, którego kierownikiem był prof. dr hab. Jacek Młynarski. Udział Habilitanta dotyczył badań nad bezpośrednią *syn*-selektywną reakcją aldolową dihydroksyacetonu katalizowaną przez pochodne seryny. Efektem tego krótkiego stażu jest publikacja w *Eur. J. Org. Chem.* (Popik, O.; Zambrón, B.; Młynarski, J. Biomimetic *syn*-Aldol Reaction of Dihydroxyacetone Promoted by Water-Compatible Catalysts. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7484).

Z kolei, w trakcie pobytu w Szwajcarii Habilitant był zaangażowany w realizację dwóch projektów: „*Zintegrowane strategie syntetyczne dla terapii raka trzustki: nowe związki wiodące dla farmaceutyków (PANACREAS)*” oraz „*Kombinatoryjna synteza bibliotek długołańcuchowych poliketydowych i polipropionianowych antybiotyków i leków przeciwnowotworowych (COMBIOTICS)*”, obydwu finansowanych przez Wspólnotę Europejską. Zwłaszcza prace w ramach tego ostatniego grantu należy uznać za owocne, przynajmniej z punktu widzenia chemii organicznej. Dr Zambrón jest bowiem autorem metody syntezy typu „one-pot” amidów z amin i kwasów karboksylowych poprzez odpowiednie sulfinyloamidy (publikacja: Bai, J.; Zambrón, B. K.; Vogel, P. *Amides in One Pot from Carboxylic Acids and Amines via Sulfinylamides. Org. Lett.* **2014**, 16, 604).

Po powrocie do Polski dr Zambrón został zatrudniony w Instytucie Chemii Organicznej PAN, gdzie w zespole prof. Furmana pracował początkowo jako asystent, a od 2019 roku pracuje jako adiunkt. Na swoje badania dr Zambrón pozyskał środki finansowe, najpierw z Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (grant HOMING PLUS „*Reakcje chiralnych anionów  $\epsilon$ -amino-allilowych generowanych z  $\beta$ -laktamów z aldehydami. Zastosowania w stereodywergentnej syntezie nieracemicznych związków heterocyklicznych*”) a następnie uzyskał grant SONATA („*Zastosowanie nowych katalitycznych reakcji chiralnych 4-winylo- oraz 4-etynyloazetydyn-2-onów w stereodywergentnej syntezie nieracemicznych związków heterocyklicznych*”), finansowany przez Narodowe Centrum Nauki.

Dotychczasowy, całkowity dorobek publikacyjny dra Zambronia jest liczbowo raczej niewielki. W chwili złożenia wniosku do Rady Doskonałości Naukowej (grudzień 2020 r.) dr Zambrón był współautorem 12 prac oryginalnych, opublikowanych w czasopiśmie z tzw. Listy Filadelfijskiej, z których 10 zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Wśród tych prac można wyróżnić

bardzo obszerny artykuł przeglądowy, związany tematycznie z badaniami będącymi podstawą wniosku habilitacyjnego. Biorąc za początek kariery naukowej datę rozpoczęcia studiów doktoranckich daje to średnio niecałą publikację rocznie, co nie jest imponującym wynikiem. Jednakże uwzględniając inny niż liczba publikacji parametr, jakim jest średnia wartość IF przypadająca na jedną pracę, to sytuacja wygląda dużo lepiej. Odpowiednio, dla prac przed uzyskaniem stopnia doktora i po doktoracie wartości średniego IF wynoszą 3.11 i 4.93. Te wyniki uznać już za dobre, a nawet bardzo dobre, jak na chemię organiczną. To, co jest wyraźnie widoczne, to regularność w publikowaniu prac, ale i brak współpracy z zespołami nie tylko z zagranicy, ale i z rodzimego Instytutu (dotyczy to okresu zatrudnienia w IChO).

Dodatkowo, dr Zambrón jest współautorem jednego rozdziału w monografii „*Beta-Lactams. Novel Synthetic Pathways and Applications*” (Klimczak, U.; Furman, B.; Zambrón, B. „*4-Vinyloxyazetidín-2-one, a Novel Substrate for  $\beta$ -Lactam Synthesis*”).

Wg bazy Scopus (stan na 18 lutego br.) całkowita liczba cytowań prac, których współautorem był dr Zambrón, to 89 (61 bez autocytowań przez wszystkich autorów), co przekłada się na indeks Hirscha wynoszący odpowiednio 6 i 4 (bez autocytowań). Jest to raczej słaby wynik a należy przy tym pamiętać, że gros cytowań dotyczy prac wcześniejszych, z okresu stażu podoktorskiego. Z drugiej strony część prac współautorstwa dra Zambronia jest stosunkowo „świeża” i jeszcze nie zdążyła odbić się echem w środowisku, ale również dosyć hermetyczna jeśli chodzi o obszar obecnych zainteresowań Habilitanta.

Obszar zainteresowań dr Zambronia, przypadający na okres studiów doktoranckich, można określić jako chemia  $\beta$ -laktamów, co wprost wynikało z tematyki realizowanej w grupie badawczej prof. Chmielewskiego. Druga grupa tematów związana ze stażami i projektami, w realizacji których Habilitant uczestniczył, to prace dotyczące rozwijania metod syntetycznych (nowe katalizatory i warunki reakcji aldolowej, reakcja amidowania). Te prace zaowocowały publikacjami w czasopismach o uznanej renomie w środowisku naukowym (m.in. *Org. Lett.*, *Eur. J. Med. Chem.*).

Do tej pory dr Zambrón partycypował w realizacji zróżnicowanych projektów badawczych a jego rola polegała zarówno na planowaniu jak i realizowaniu prac eksperymentalnych a także na współredagowaniu manuskryptów, głównie części eksperymentalnych. W przypadku prac wieloautorskich, niewchodzących w tzw. cykl habilitacyjny, procentowe udziały, oszacowane przez Habilitanta, wahają się od 15 do 55% i wydają się być wyważone.

Jak to zostało wspomniane wcześniej, oprócz uczestnictwa w roli wykonawcy, dr Zambrón ma doświadczenie w kierowaniu własnymi grantami, co jest poważnym atutem w biografii naukowej Habilitanta.

Wkład do współpracy międzynarodowej to zaproszenie do recenzowania manuskryptów. Tu dr Zambrón wykazał rolę recenzenta manuskryptów nadsyłanych do czasopisma *ChemistrySelect*.

Podsumowując, na tę część działalności naukowej dr. Zambronia można spojrzeć dwojako. Z jednej strony dr Zambronia nie jest jeszcze osobą rozpoznaną w świecie naukowym, co jest związane z realizowaną tematyką, może brakiem szerszej współpracy. Na korzyść Habilitanta przemawia bez wątpienia dobry jakościowo dorobek naukowy, uczestnictwo w zróżnicowanych projektach, gdzie wkład Habilitanta był istotny. Dodatkowym parametrem na plus, są granty, a także długoterminowe staże naukowe, które uważam za warunek *sine qua non* dla rozwoju naukowego kandydata do stopnia doktora habilitowanego.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Przedstawione przez dr Zambronia osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Reakcje chiralnych związków indoorganicznych generowanych z 4-winylo- oraz 4-etynylo- $\beta$ -laktamów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>,” opiera się na 5 oryginalnych publikacjach naukowych opublikowanych w czasopiśmie o wysokich i średnich współczynnikach oddziaływania (IF): *Chem. Commun.* (**H1**, IF – 6.6), *RSC Adv.* (**H2**, IF – 3.1), *J. Org. Chem.* (**H3** i **H4**, IF – 4.7) i *Org. Lett.* (**H5**, IF – 6.5) oraz 1 publikacji przeglądowej, napisanej na zaproszenie edytora czasopisma *Synthesis* P. Knochela (**H6**). *Synthesis*, jakkolwiek charakteryzuje się nieco niższym IF niż pozostałe (IF – 2.9), to jest bardzo cenione w środowisku organików.*

Ranga czasopism daje pewność, iż prace dra Zambronia zostały poddane wnikliwym recenzjom przed ich zaakceptowaniem do druku, stąd dokonywanie ponownej, bardzo szczegółowej oceny merytorycznej jest bezzasadne. Natomiast recenzent powinien wyrazić opinię, czy kryteria stawiane rozprawom habilitacyjnym (zarówno prawne jak i zwyczajowe) są spełnione przez ten opatrzony odautorskim komentarzem cykl publikacji.

Prace oryginalne wchodzące w skład osiągnięcia naukowego były pracami współautorskimi, w których udział Habilitanta był zdecydowanie dominujący i wahał się od 55 do 90%. W przypadku pracy przeglądowej, w której Habilitant jest jedynym autorem jest on oczywiście równy 100%. We wszystkich pracach Habilitant pełnił rolę autora korespondencyjnego i – wnioskując po oświadczeniach współautorów oraz opisie wkładu odautorskiego – stanowił *spiritus movens* realizowanych prac.

Generalnie, Habilitant postanowił skoncentrować się na opracowaniu nowych metod syntetycznych, wykorzystujących związki metaloorganiczne. Celem podjętych przez Habilitanta badań było zastosowanie generowanych z chiralnych  $\beta$ -laktamów, *via* kompleksy  $\pi$ -allilowe palladu(II), związków indoorganicznych w syntezie acyklicznych i cyklicznych sfunkcjonalizowanych alkoholi i amin homoallilowych, w tym związków o chiralności osiowej (allenów). Wszystkie te związki mogą z kolei stanowić użyteczne bloki budulcowe w syntezie produktów bardziej złożonych.

Wybór substratów wydaje się nieprzypadkowy. Z jednej strony Habilitant zdobył już wcześniej doświadczenie w pracy z azetydynonami a z drugiej chiralne, enancjomerycznie wzbogacone  $\beta$ -laktamy są stosunkowo łatwo dostępne. Warunkiem koniecznym była obecność grupy tosylowej (lub podobnej) jako podstawnika atomu azotu i grupy winylowej lub etynylowej w położeniu C4  $\beta$ -laktamu. Jako elektrofile stosowane były różne aldehydy (a benzaldehyd jako związek modelowy).

W pracach **H1-H5**, Habilitant wykazał, że reakcje wygenerowanych związków inoorganicznych z aldehydami przebiegają z wysoką regioselektywnością i stereoselektywnością, kontrolowaną odpowiednim ligandem, co stanowi istotną nowość naukową. Ponadto regioselektywność allilowania można skutecznie odwrócić przez zastosowanie warunków reakcji typu Grignarda i stosując dodatek kwasu Brønsteda, co w efekcie prowadzi do chiralnych  $\gamma$ -butyrolaktonów charakteryzujących się trzema centrami stereogenicznymi w bezpośrednim sąsiedztwie. Z chelatowanych chiralnych  $\epsilon$ -amidopropargiloidów, otrzymywanych z etynilo- $\beta$ -laktamów, w reakcji z odpowiednimi aldehydami można selektywnie otrzymywać allenodiolę a diastereoselektywność reakcji można kontrolować odpowiednimi ligandami.

Oprócz znacznej liczby przykładów, optymalizacji warunków reakcji, na podkreślenie zasługuje fakt drobiazgowej analizy stereochemicznej i próby określenia mechanizmu reakcji. Wielka szkoda, że Habilitant nie był skłonny do współpracy z chemikami parającymi się chemią obliczeniową. Podbudowa wynikami obliczeń podniosłaby wartość publikacji. Podobna rzecz się ma z sygnalizowanymi problemami, związanymi z określeniem konfiguracji względnej/absolutnej produktów – dosyć dziwna sytuacja, zważywszy na wysoce wykwalifikowaną kadrę stereochemików pracującą w IChO.

Cechą reakcji opisanych w pracach **H1-H5** jest możliwość indukcji asymetrycznej (rozumianej zgodnie z definicją IUPAC), dobra wydajność chemiczna, brak racemizacji (epimeryzacji) enancjomerycznie wzbogaconych substratów i/lub produktów i możliwość konwersji jednego elementu chiralności (centrum stereogenicznego) w inny (oś chiralną). Jakkolwiek ten ostatni typ przekształceń jest znany (np.: katalizowane miedzią otwieranie podstawionych alkinylem  $\beta$ -laktonów przez związki Grignarda, czy eliminacja  $\text{SnBu}_3$  i grupy acetoksylowej z optycznie czynnych pochodnych (Z)-3-tributylostannylo-3-deceno-2-oli), jest on wciąż stosunkowo rzadkim przykładem syntezy stereoselektywnej.

Swoistym podsumowaniem i pokazaniem dokonań Habilitanta na tle nauki światowej jest publikacja przeglądowa **H6**. Chociaż generalnie jestem przeciwny zamieszczaniu publikacji przeglądowych jako część „osiągnięcia naukowego”, jednak w tym przypadku ta praca jest bardzo na miejscu. Lektura tejże prowadzi do konstatacji, iż Habilitant eksploruje dosyć wysublimowaną, a nawet można stwierdzić (bez pejoratywnego kontekstu), że niszową dziedzinę chemii organicznej. Na dobrą sprawę od tej publikacji należałoby rozpocząć zaznajomienie się z dokonaniem Habilitanta.

Cykl prac cyklu habilitacyjnego został opatrzony przez Habilitanta Autoreferatem. Jeżeli zamysłem Habilitanta było zniechęcenie czytelników do lektury i analizy dokonań to cel został osiągnięty. Mam wrażenie, że Habilitant w mniejszym lub większym stopniu wykorzystał po prostu tekst i schematy z omawianych publikacji, omawiając każdą publikację z detalami. Raczej oczekiwałbym bardziej syntetycznego podejścia do tematu i pokazania badań Habilitanta w szerszym kontekście. Na domiar złego składnia oraz upodobanie do zdań wielokrotnie podrzędnie złożonych skutecznie ograniczają percepcję tekstu.

To, czego brakuje w tym opracowaniu to wykazanie, które z 8 osiągnięć Habilitant uważa za swoje najważniejsze. Habilitant nie przedstawił również planów na dalszą i bliższą przyszłość, co oczywiście nie jest obowiązkowe, ale z pewnością dla czytelnika interesujące, zwłaszcza w kontekście informacji zawartych w publikacji przeglądowej.

### ***Działalność dydaktyczna i organizacyjna***

Działalność dydaktyczna dra Zambronia sprowadzała się do opieki nad pracami magisterskimi realizowanymi na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, opieką nad studentami odbywającymi praktyki w IChO oraz nad uzdolnioną młodzieżą.

Jak na razie Kandydat nie wykazał się znaczącym dorobkiem organizacyjnym.

### ***Podsumowanie***

Podsumowując, mogę stwierdzić, że dr Bartosz Zambrón jest specjalistą w dziedzinie syntezy organicznej i metaloorganicznej. Obszarem zainteresowań dra Zambronia jest rozwój metody syntezy, co obecnie nie jest popularnym trendem, zwłaszcza w polskiej chemii. Co więcej – Habilitant nie tylko tworzy nowe byty, ale również okazuje się być drobiazgowym analitykiem, o czym przekonuje również publikacja przeglądowa. Analiza niuansów stereochemicznych reakcji zasługuje na szczególne uznanie, gdyż Habilitant pokazuje nie tylko, że coś można otrzymać, ale również dlaczego.

Kontrowersje może wzbudzać stosunkowo mała liczba publikacji stanowiących całkowity dorobek naukowy, z których połowa stanowi podstawę osiągnięcia naukowego. Z drugiej strony należy wziąć pod uwagę, że dr Zambrón pracuje samodzielnie, nie realizując tematyki dobrze osadzonej w macierzystym zespole, bo takiego nie ma, a chemia, którą uprawia nie należy do najłatwiejszych (przynajmniej z punktu widzenia recenzenta). Czy dokonał słusznego wyboru tematyki pokaże czas, natomiast efekty dotychczasowych badań są wartościowe i pokazują nie tylko zalety, ale i ograniczenia stosowanego podejścia.

Stąd, biorąc pod uwagę wszystkie aspekty działalności dra Bartosza Zambronia, dotychczasowy dorobek naukowy, fakt realizacji własnej (nowej) tematyki, uważam, iż materiał

przedstawiony jako osiągnięcie habilitacyjne, spełnia w mojej opinii kryteria stawiane tego rodzaju rozprawom, w szczególności stawiane przez obowiązujące akty prawne.

Wnoszę do Komisji do Sprawy Postępowania Habilitacyjnego dra Bartosza Zambronia powołanej przez Radę Doskonałości Naukowej oraz do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej o dopuszczenie dra Bartosza Zambronia do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Uważam też, że dobrym obyczajem jest zapraszanie Kandydatów na posiedzenie Komisji. Stąd, korzystając z możliwości, chciałbym zaprosić Habilitanta na posiedzenie Komisji celem poznania jego planów na dalszą karierę naukową.

*Maciej Kwiś*