



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 1 grudnia 2015

Recenzja
pracy doktorskiej Pana mgr inż. Michała Malika, zatytułowanej „Addition of allylmagnesium bromide to bromonitriles as a key step in the synthesis of iminosugars”

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr inż. Michała Malika została zrealizowana w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie pod opieką naukową Prof. dr hab. Sławomira Jarosza. Zarówno wysoka ranga ośrodka macierzystego, jego prestiżowe osiągnięcia w chemii cukrów, oraz doświadczenie Promotora w tej tematyce stanowią rękojmię dobrej jakości ocenianej rozprawy.

Istotnie, praca jest w mojej ocenie bardzo wartościowa i stanowi doskonały przykład trafnie postawionego, oryginalnego celu badawczego, a także jego efektywnej realizacji.

Wiodącą tematyką rozprawy jest chemia iminocukrów, w tym szczególnie kwestia ich syntezy, co z uwagi na znaczenie tej grupy związków, przy jednocześnie niewielkiej liczbie prac poświęconych tej tematyce, może stanowić istotny wkład do wiedzy w tym zakresie.

Napisana po angielsku rozprawa posiada klasyczny układ treści. We Wstępie zarysowano ogólnie chemię iminocukrów i ze względu na główny cel pracy, omówiono procesy addycji związków Grignarda do ω -bromonitryli. Następujący kolejno rozdział Przeglądu Literatury podzielony został na dwie części, z których pierwsza poświęcona jest współczesnym metodom syntezy iminocukrów, a druga poszerza zagadnienie reaktywności pochodnych magnezoorganicznych wobec bromonitryli.

Przy omawianiu różnorodnych metodologii syntetycznych w chemii iminocukrów, Autor słusznie zdecydował się selekcję diskutowanego materiału ze względu na typ transformacji syntetycznych, a nie na rodzaj docelowego układu cukrowego lub alkaloidowego. Warto w tym miejscu odnotować, iż Doktorant wybrał do opisu głównie publikacje najnowsze, nie pomijając jednak w swym opisie klasycznych przykładów o znaczeniu historycznym.

Cyklizacje z udziałem procesów substytucji nukleofilowej jako kluczowym etapem, przedyskutowane zostały w pierwszej kolejności, po czym Autor omówił najważniejsze podejścia wykorzystujące reaktywność imin cyklicznych, a także cyklicznych nitronów. Należy miejsce w opisywanych strategiach syntetycznych znalazła również reakcja metatezy olefin, a także szereg interesujących procedur specjalnych, jak na przykład reakcja aza-Achmatowicza.

Kolejny obszerny podrozdział Przeglądu wypełnia dyskusja nad addycją związków Grignarda do ω -bromonitryli. Autor słusznie dostrzegł w tej reakcji znaczący potencjał syntetyczny, albowiem reakcja ta, umiejętnie zoptymalizowana, może stać się elementem kaskady reakcji addycji/cyklizacji i przez to być użytecznym narzędziem w konstrukcji imin cyklicznych.

Podsumowując moją ocenę Przeglądu Literatury mogę stwierdzić, iż jest to opracowanie rzetelne, koncentrujące się na publikacjach najnowszych, aczkolwiek przywołujące wcześniejsze, ważne kontrybucje. Opis prowadzony jest na wysokim poziomie merytorycznym, dobrze ilustrującym zarówno świetną orientację Autora w zagadnieniach bieżących związanych z tematyką pracy, jak i w ogólnej chemii organicznej.

Nieco mniej obszerny jest następujący kolejno rozdział Badań Własnych, opisujący opracowaną przez Autora oryginalną procedurę umożliwiającą pozyskanie polihydroksylowych pochodnych 2-allilo- i 2,2-diallilo-podstawionych pierścieni pirolidyny i piperidyny. Koncepcję tę uważam za bardzo pomysłową i nowatorską, albowiem wykorzystuje ona otrzymanie cyklicznych imin w addycji nukleofilowej bromku allilomagnezowego do odpowiednio zabezpieczonych bromonitryli, które z kolei mogą być zredukowane bezpośrednio do amin, albo alternatywnie wykorzystane *in situ* do kolejnej addycji związku Grignarda, umożliwiając powstanie pochodnych di-allilowych, zdolnych do kolejnych transformacji.

Właściwe badania nad optymalizacją addycji poprzedzone zostały szeregiem prób wstępnych, w których jako substratu użyto popularnej pochodnej D-ksylozy. Już pierwsze próby okazały się bardzo obiecujące, bowiem Doktorant udowodnił w nich zasadniczej słuszności przyjętych założeń. Istotnie, proces addycji dawał się precyzyjnie kontrolować, umożliwiając, zależnie od potrzeb, otrzymanie albo mono- albo di-allilopochodnej heterocyklicznej, przy jednoczesnym zachowaniu stereochemii kluczowych podstawników, co przy pracy w środowisku zasadowym z wrażliwymi konfiguracyjnie układami, wydaje się być szczególnie cenne. O jakości naukowej tych wyników dobitnie świadczy fakt ich opublikowania w prestiżowym czasopiśmie z zakresu chemii organicznej. Bardzo starannie przedyskutowane zostały przy tej okazji kwestie aranżacji przestrzennej stanów przejściowych, przy czym za szczególnie wartościowe uważam rozważania nad wpływem polarności rozpuszczalnika na przebieg stereochemiczny reakcji. Wyciągnięte w wyniku tych analiz wnioski zostały pozytywnie zweryfikowane eksperymentalnie, co wystawia dobre świadectwo przenikliwości badawczej Doktoranta. Korzystając ze

zgrupowanych doświadczeń i przemyśleń, Autor dokonał znaczącego poszerzenia zakresu stosowalności zaproponowanej procedury tak, aby możliwa stała się synteza układów bicyklicznych, bardzo skądinąd inetersujących zarówno z poznawczego, jak i aplikacyjnego punktu widzenia. Istotnie, przykładowy bicykliczny iminocukier, (-)-kastanospermina, został elegancko zsyntetyzowany. Wiele etapów tej syntezy obejmowało stosowanie nowoczesnych i skomplikowanych procedur, przy użyciu wyrafinowanych układów katalitycznych. Opisana synteza stanowi, w mojej opinii, przykład dużej biegłości eksperymentalnej Doktoranta, który udowodnił zarówno zdolność do wykorzystania nowych procedur, mając przy tym pełną kontrolę nad ich możliwościami i ograniczeniami. Rezultaty tych badań również były opublikowane z bardzo dobrym czasopiśmie.

Proces podwójnej addycji grupy allilowej stwarza unikalną szansę na dalsze, interesujące modyfikacje struktury molekularnej produktu. Doktorant efektywnie wykorzystał tę możliwość wplatając w swój schemat syntetyczny reakcję metatezy olefin. Reakcja ta umożliwiła bardzo elegancką cyklizację do układu chinolizydyny, czego wynikiem była synteza kilku polihydroksylowanych pochodnych azabicyklicznych, wykorzystującą podwójną rolę katalizatora rutenowego. Poszczególnym etapom syntetycznym, szczególnie w kwestii katalitycznego dihydroksylowania, towarzyszyła także wnikliwa dyskusja stereochemiczna, wzbogacona o wyniki strukturalnej analizy rentgenowskiej. W rezultacie Doktorant był w stanie udowodnić atrakcyjność zaproponowanej przez siebie metodologii finalizując syntezę kilku skomplikowanych układów heterocyklicznych z doskonałą dia- i enancjoselektywnością. Tę część dysertacji uważam za najbardziej interesującą i wnoszącą największy wkład do syntetycznej chemii organicznej. Ukoronowaniem badań była finalizacja syntezy alkaloidów z grupy lentiginozyny, co uważam za znaczące osiągnięcie Doktoranta.

Rozprawa przygotowana została bardzo starannie i recenzent nie odnalazł w niej istotnych uchybień merytorycznych. Kilka błędów literowych nie jest warte przytoczenia.

Reasumując, mogę stwierdzić, że przedłożona do oceny praca stanowi spełnione i kompletne dzieło naukowe, obejmujące istotny obszar syntezy organicznej, zrealizowane spójnie z założonym celem i zrealizowane na wysokim poziomie merytorycznym.

Stwierdzam zatem, że w mojej opinii dysertacja spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem składam do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN wniosek o dopuszczenie rozprawy mgr inż. Michała Malika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Czarnocki



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 10 grudnia 2015

**Wniosek o wyróżnienie
pracy doktorskiej Pana mgr inż. Michała Malika, zatytułowanej „Addition of
allylmagnesium bromide to bromonitriles as a key step in the synthesis of
iminosugars”**

W uzupełnieniu do mojej recenzji pracy doktorskiej mgr inż. Michała Malika potwierdzam, że praca jest w mojej ocenie bardzo wartościowa i stanowi doskonały przykład trafnie postawionego, oryginalnego celu badawczego, a także jego efektywnej realizacji.

Rozprawa zawiera wartościowy materiał doświadczalny, wnoszący istotny wkład do chemii iminocukrów. Materiał ten został przez Doktoranta przedstawiony w nienaganny sposób, zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim. Warto w tym miejscu odnotować, że stał się on podstawą trzech publikacji zamieszczonych w prestiżowych czasopismach (*Organic Letters*, *Tetrahedron: Asymmetry*).

W szczególności, bardzo wysoko oceniam wykorzystanie nowej reakcji utleniania allilowego, w którym grupa Cbz- pełniła funkcję nukleofila. Transformacja ta umożliwiła zrealizowanie eleganckiej syntezy (-)-kastanosperminy z D-ksylozy.

D-Ksyloza była też substratem w innym cyklu reakcyjnym, w którym kluczowym etapem była addycja odpowiedniego związku Grignarda do bromonitrylu. W efekcie opracowano ciekawą syntezę polihydroksylowanych układów azaheterocyklicznych.

Biorąc zatem pod uwagę zarówno wysoki poziom merytoryczny rozprawy, jaki w szczególności wymienione wyżej osiągnięcia, składam do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN wniosek o wyróżnienie rozprawy mgr inż. Michała Malika.

Zbigniew Czarnocki