

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Łukasza Muchy, zatytułowanej „Badania nad katalizowaną solami miedzi (I) asymetryczną reakcją terminalnych alkinów z acyklicznymi nitronami”

Badania stanowiące podstawę ocenianej dysertacji zostały wykonane w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod kierunkiem profesora Bartłomieja Furmana. Tematem rozprawy, co wynika z tytułu w sposób nieoczywisty, jest chemia syntez zmierzających do układów β -laktamowych, które stanowią zasadniczy element struktury antybiotyków wywodzących się z penicyliny. Opisane i dyskutowane w rozprawie badania zostały już w znacznej części zaprezentowane w globalnym obiegu informacji naukowej, jako treści publikacji wieloautorskich, które ukazały się w: *Synthesis* (2012) ; *J. Antibiot.*,(2013) oraz *Tetrahedron Asymmetry* (2016) a także były przedstawiane na międzynarodowych konferencjach specjalistycznych poświęconych różnym aspektom syntezy organicznej. Projekt badawczy oceniany obecnie w aspekcie indywidualnego awansu naukowego stanowił integralną część długofalowego i doskonale umocowanego programu realizowanego w IChO PAN w ramach PO Innowacyjna Gospodarka a autor Tezy uzyskał także stypendium doktoranckie z jednego z programów systemowych Województwa Mazowieckiego. Zapewne ta wyjątkowo komfortowa sytuacja całkowitego zabezpieczenia i przyjaznego otoczenia prowadzonych badań sprawiły, że doktorant nie odczuł potrzeby umieszczenia w rozprawie elementów ideologicznych i publicystycznych, które zwykle stanowią obowiązkowe akapity aktualnych wniosków grantowych – wstępny fragment omawiający założenia i cel pracy zawiera wyłącznie treści merytoryczne i formułuje bardzo konkretne zadanie do wykonania. Podobnie, za zbędne uznał wręcz narzucające się dywagacje historyczne, prezentując dosyć ascetyczną w treści i formie wypowiedź, konsekwentnie skupioną na zagadnieniu zaanonsowanym w tytule.

Rozprawa liczy 142 strony, z czego prawie dokładnie połowa stanowi opis badań własnych. Część literaturowa to bardzo zwarty przegląd zastosowań nitronów w chemii organicznej zakończony wprowadzeniem do właściwego tematu, poprzez opis dokonań poprzedników doktoranta którzy również sięgali po reakcję Kinugasy jako dogodne rozwiązanie metodyczne na drodze do układów β -laktamowych. Punktem zwornikowym i

granicznym od którego liczy się osiągnięcie indywidualne doktoranta jest publikacja zespołu profesora M. Chmielewskiego ogłoszona w *Tetrahedron* w 2012, w której autorzy, podobnie jak w poprzednich pracach tego zespołu komentują wpływ czynników strukturalnych na stereoselektywność reakcji dipolarnej cykloaddycji pomiędzy nitronami i terminalnymi alkinami. Badania własne doktoranta, mające rozszerzyć zakres wiedzy o selektywnych przemianach w ramach schematu Kinugasy skoncentrowano na reakcjach chiralnych acyklicznych nitronów ze zróżnicowanymi strukturalnie syntonami zawierającymi terminalne grupy alkinowe. Pełny wykaz użytych reagentów, zawierający 12 acetylenów i 15 nitronów zaprezentowano na str. 70. Tylko pięć spośród użytych syntonów stanowiły odczynniki handlowo dostępne, stąd autor wprowadza czytelnika w opis nowoczesnych metod otrzymywania chironów, głównie dioksolanowych, które mogą wynikiem zastosowania prostych przemian syntetycznych zawierać wybrane funkcje, w tym: alkinową i nitronową. Pozorna łatwość otrzymywania enancjomerów aldehydu glicerynowego mimo dziesięcioleci doskonalenia preparatywnych procedur ciągle stanowi pewną pułapkę eksperymentalną, o czym doktorant informuje dyskretnie, sygnalizując jednocześnie własne rozwiązanie problemu jakim jest zastosowanie L-seryny zamiast kwasu askorbinowego w syntezie S-acetonidu, w warunkach bezwodnych. Jednak naczelnym celem badań nie było otrzymywanie nowych związków poprzez zwiększanie zakresu stosowalności reakcji Kinugasy. Wymieniona kolekcja substratów posłużyła przede wszystkim do uzyskania nowych informacji na temat jej stereochemicznego przebiegu. W tym celu niezbędne było opanowanie analitycznej techniki ustalania stereochemii produktów oraz ich kwantyfikacji. Standardowe metody spektralne, w tym wszechobecny we współczesnym laboratorium syntezy NMR, są w tym przypadku pomocne lecz niewystarczające. W rezultacie doktorant zdecydował się zastosować (prezentując w rozprawie szczegółowe uzasadnienie tej decyzji) sekwencyjne połączenie technik analizy strukturalnej: rentgenografii, protonowego rezonansu magnetycznego i dichroizmu kołowego, do ustalenia wzorcowej relacji diastereomerycznej otrzymanych azetydynonów a następnie wykorzystał CD w roli detektora przy użyciu metody wysokosprawnej chromatografii cieczonej, zapewniając sobie przez odpowiednie zastosowanie wzorców, dogodną metodę ilościowego oznaczenia poszczególnych składników otrzymywanych mieszanin reakcyjnych bez konieczności ich każdorazowej izolacji. Zgromadzone w ten sposób wyniki dały asumpt do wnioskowania o czynnikach determinujących stereochemiczny przebieg reakcji w przypadku użycia w tego typu cyklizacjach niestosowanych uprzednio acyklicznych nitronów chiralnych.

Niewątpliwym sukcesem doktoranta jest także wynik o znaczeniu aplikacyjnym, czyli opracowanie nowej metody otrzymywania tzw. β -laktamu Kaneki (nazwa generyczna jest w pełni uzasadniona komplikacją zapisu systematycznej nazwy chemicznej tego dość prostego związku). Monocykliczny β -laktam Kaneki jest kluczowym półproduktem w syntezach penemów i karbapenemów (a także penamów), którego atrakcyjność polega na tym, że jego trzy centra chiralności mają już konfigurację docelowych antybiotyków. Związek ten uzyskiwany pierwotnie w trakcie kontrolowanej degradacji estrów penicylin był do celów praktycznych otrzymywany w reakcjach cykloaddycji [2 + 2] typu Staudingera. Analiza publikacji wskazuje, że co najmniej trzy firmy japońskie (Kaneka, Nippon Soda i Takasago Intl.) wytwarzają ten synton na skalę techniczną. Trwają także akademickie próby nowych rozwiązań metodycznych, wskazujące na wiele nieuchronnych problemów. Na przykład chemicy belgijscy, którzy opisali niedawno nową syntezę syntonu Kaneki z L-treoniny (Eur J Chem, 2006:3755) musieli „wynaleźć” nową grupę NH – zabezpieczającą i sposób jej usunięcia, metodę kierowania regioselekcją utleniania Baeyera-Villigera oraz sposoby kontroli wielkości pierścienia tworzącego się w reakcji transformacji epoksydu do azetydynonu. Doktorant, stojąc przed podobnym problemem, przeprowadził analizę retrosyntetyczną w kierunku wykorzystania reakcji Kinugasy, otrzymał zaprojektowane syntony oraz przeprowadził ich cykloaddycję w standardowych warunkach, w wyniku której otrzymał mieszaninę *syn*- i *anti*- azetydynonów zawierających w pozycji 4 - podstawnik karboksybenzylowy. W trakcie dalszych, teoretycznie prostych przemian: hydrolizy estru i dekarboksylacji należało niewątpliwie zachować szczególną ostrożność wobec labilnego substratu ale nagrodą za to była nieoczekiwana stereoselektywność podstawienia nukleofilowej grupą octanową, zachodzącego niewątpliwie poprzez stadium karbokationowe. Podkreślenie roli praktycznego podejścia doktoranta do zdobywanej w trakcie realizacji projektu wiedzy podstawowej wynika z przekonania recenzenta o wielokierunkowych możliwościach i zastosowaniach syntonów β -laktamowych, które od dawna już znacznie wykraczają poza historyczne przypisania do roli antybiotyków.

Aktywność naukowa wokół otrzymywania nowych pochodnych betalaktamowych nie słabnie od ponad 60 lat a przez długie okresy był to wysiłek zinstytucjonalizowany przez tak słynne przedsięwzięcia jak Instytut Woodwarda w Bazylei, czy Instytut Technologiczny Stevensa w Hoboken, NJ, USA, gdzie otrzymano tysiące nowych związków zawierających pierścień azetydynonowy. Dziś trudno sobie wyobrazić, że w słynnym sporze o strukturę penicyliny z lat 40-tych XX wieku jedna ze stron utrzymywała, na gruncie teorii napięć Bayera, że β -laktamy istnieć nie mogą (choć dowód doświadczalny H. Staudingera na opinię przeciwną

nosi datę 1907!). Jednakże paradoksalnie stan badań mechanistycznych nad 110-letnią już cyklizacją ketenów z iminami nie został jeszcze dotychczas sfinalizowany definitywnym rozstrzygnięciem problemu, czy wiązania (a tym samym centra chiralności) czterocłonowego układu heterocyklicznego powstają w sposób uzgodniony, czy sekwencyjnie. W przypadku „młodej” reakcji Kinugasy pogląd na przebieg podstawowego aktu reakcji substratów, w którym tworzy się oksazolina, nie budzi już kontrowersji, natomiast postulaty co do dalszych jej losów nie są jednolite. Nie ulega wątpliwości, że czynniki strukturalne, w tym streoelektronowe, łączonych syntonów mają decydujący wpływ na kontrolę geometrii poszczególnych stanów przejściowych i finalny wynik reakcji oceniany w kategoriach diastereo selekcji (dr) i indukcji asymetrycznej (ee). Współczesne badania nad tą reakcją prowadzone w wielu ośrodkach na świecie są na etapie konstrukcji i weryfikacji doświadczalnej modeli stereochemicznych, zmierzając do weryfikacji wieloczynnikowych wpływów wynikających ze struktury reagentów. Zespół profesora M. Chmielewskiego wypracował sobie unikalną pozycję w tych badaniach, dysponując biblioteką chiralnych syntonów obu rodzajów substratów (acetylenów i nitronów) i w ostatnich latach zademonstrował swoją zdecydowaną przewagę nad konkurencją naukową prezentując ogromną liczbę nowych wyników eksperymentalnych w publikacjach ogłoszonych w czasopismach pierwszej ligi światowej chemii organicznej (*J. Org Chem.*, *Synthesis*, *Tetrahedron*). Tak więc doktorant znalazł się w nadzwyczaj inspirującym środowisku i to w fazie, kiedy napędzana własnymi sukcesami grupa, doskonale wykorzystuje zasoby materialne i intelektualne zarówno w pracy doświadczalnej jak i w dyskontowaniu wyników pracy w formie kolejnych publikacji.

Z przydzielonego zadania wywiązał się bez zarzutu, najpierw korzystnie modyfikując procedury otrzymywania niezbędnych chiralnych syntonów, a następnie prowadząc badania kondensacji Kinugasy wybranych alkinów z acyklicznymi nitronami zawierającymi centrum chiralności. Owocem tych badań są bardzo subtelne analizy stereochemiczne modeli obrazujących oddziaływania elektronowe, kompleksujące i niewiążące, które zmierzają do racjonalizacji otrzymanych wyników i uzyskania możliwości predykcyjnych dla planowania kolejnych reakcji. Należy bowiem pamiętać, że we współczesnej chemii medycznej syntony β -laktamowe znajdują zastosowanie w projektowaniu kandydatów na leki w wielu różnych kierunkach terapeutycznych, nie tylko przeciwinfekcyjnych.

Podsumowując osiągnięcia doktoranta, który zademonstrował biegłość preparatywną i opanowanie nowoczesnych metod syntezy, wykazał opanowanie współczesnych technik analizy strukturalnej oraz ilościowej związków organicznych oraz sprawność interpretacji

topologicznej bardzo złożonych procesów kontrolowanych zarówno czynnikami kinetycznymi jak i termodynamicznymi, wypada także wskazać nieliczne uchybienia dostrzeżone w ocenianej pracy. Generalnie dysertacja prezentuje się bardzo elegancko, bardzo czytelne są zarówno klasyczne wzory strukturalne jak i schematy poglądowe ilustrujące modele molekularne, w których wykorzystano kolory dla skonstrastowania elementów grafiki. Jednak już w schemacie 3 na str. 13 zabrakło kluczowego atomu we wzorach produktów – rysunki po strzałce przedstawiają cyklobutanony a nie azetydynony. Drobne „literówki” znalazły się w wykazie skrótów, oraz na str. 13, 28, 31, 32, 104, 107. Na schemacie 89 (str. 101) jest błąd w podpisie („penamy” zamiast „penemy”). Praca doktorska J.A. Stanko datowana w spisie literatury na 2012, w rzeczywistości pochodzi z 2009 roku. W opisie swoich doświadczeń doktorant zastosował „wynalazek” dotyczący opisu konfiguracji absolutnej używanych związków, zaopatrując niektóre z nich w dodatkową inskrypcję „ent” (na przykład: ent-29 lub 29ent), podczas gdy inne związki homochiralne funkcjonują w tym samym opisie wyłącznie z oznaczeniem numerycznym. Wprowadza to niepotrzebne zamieszanie; znacznie skuteczniejsze w przekazie zamierzonej treści byłoby dodanie indeksu konfiguracyjnego – np. (3S) dla związku 29. W spisie literatury autor zastosował konwencję numeryczno-literową, dogodną dla piszącego ale w znacznie mniejszym stopniu dla czytającego, w wyniku czego niektóre cytowane pozycje (np. 80, 81, 90, 99) zawierają tuzin i więcej odnośników indywidualnych. Uwagi powyższe, drobiazgowo i formalne, w żadnym stopniu nie wpływają na wysoką ocenę merytoryczną należną omawianej pracy.

Z pełnym przekonaniem kwalifikuję ocenianą pracę jako oryginalne osiągnięcie oraz potwierdzam wypełnienie przez magistra inżyniera Łukasza Muchę wymagań ustawowych, łącznie z nowelizacjami: ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o zmianie ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy nowelizacja 2011 – o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw (Dz. U. Nr 84, poz. 455 z późn. zm.) ustawa z dnia 11 lipca 2014 r. o zmianie ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 1198) a także wnoszę o dopuszczenie Go do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Warszawa 22 stycznia 2016

Prof. dr hab. Grzegorz Grynkiewicz