

Dr hab. Karol Kacprzak, Prof. UAM
Wydział Chemii UAM

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Michała Nowackiego zatytułowanej
„Reakcje analogów karbanionów benzytowych z nitroarenami ukierunkowane na syntezę
skondensowanych układów heterocyklicznych”**

Preparatywna synteza policyklicznych azaarenów i szerzej, policyklicznych związków heterocyklicznych jest ważnym obszarem współczesnej syntezy organicznej. Związki te bowiem stanowią elementy strukturalne wielu produktów naturalnych z klasy alkaloidów (zwłaszcza chinolinowych, izochinolinowych, indolowych, indochinolinowych i innych) oraz syntetycznych leków, środków ochrony roślin i organicznych barwników, interkalatorów wykorzystywanych w biochemii oraz półprzewodników czy związków do konstrukcji diod OLED.

Opracowanie nowej, modularnej i ogólnej metody syntezy szerokiej biblioteki rozmaitych azaarenów w oparciu o reakcje heterocyklicznych prekursorów karbanionów benzytowych z nitroarenami, dodatkowo bez użycia metali przejściowych, było celem pracy doktorskiej Pana mgr Michała Nowackiego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa wykonana została w zespole Prof. Krzysztofa Wojciechowskiego, który jest promotorem pracy doktorskiej. Tematyka doktoratu jest mocno osadzona w jednej ze „specjalności” Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie, a mianowicie reaktywności karbanionów benzytowych oraz związków nitrowych. Zapoczątkowana została ona przez Prof. Mieczysława Mąkoszę, rozwijana przez Promotora doktoratu i miło zauważyć, że mimo upływu czasu chemia ta ciągle znajduje nowe i oryginalne możliwości wykorzystania w syntezie organicznej.

Praca doktorska stanowi cykl czterech spójnych tematycznie publikacji opublikowanych w dobrych czasopismach międzynarodowych z zakresu syntezy i chemii organicznej, a mianowicie *RSC Advances*, *ChemistrySelect*, *Synthesis* oraz *Beilstein J. Org. Chem*, opublikowanych każdorazowo przez duet, w którym mgr Nowacki jest pierwszym autorem a Promotor autorem korespondencyjnym. Wszystkie cztery prace demonstrują różne zastosowania syntetyczne opracowanej przez Doktoranta metody syntezy skondensowanych

układów heterocyklicznych, polegającej na reakcji związku nitrowego z prekursorem karbanionu benzyłowego wobec odpowiedniej zasady oraz chlorku trimetylosililowego. I tak, pierwsza praca opisuje syntezę 11-podstawionych norkryptotakein (układów indochinolinowych), druga syntezę różnych heterocyklicznych układów cztero- i pięciocyklicznych, trzecia interesujących [1]benzotieno[2,3-b]chinolin a czwarta indolo[3,2-b]chinolin.

Ponieważ wszystkie prace opublikowane zostały w dobrych tytułach, przechodząc szczególnie drobiazgową i krytyczną recenzję, czuję się więc zwolniony ze szczegółowej ich analizy. Ich lektura a także analiza załączonych do nich wzorcowych materiałów dodatkowych w zupełności potwierdzają zasadność takiej decyzji i w przeciwieństwie do lektury komentarza (o czym niżej) była przyjemnością. Zatem, należałoby w tym miejscu pogratulować Doktorantowi i Promotorowi oraz pozytywnie zakończyć recenzję. Mając jednakowoż na uwadze dobro tradycji akademickiej, zanim to uczynię, pozwolę sobie na kilka uwag o różnym charakterze.

Prace Doktorant opatrzył zwięzłym i nieco niestarannym komentarzem wprowadzającym. Zawarł w nim dobrze określony cel badawczy projektu, osadzając go w pewnym wyborze stanu wiedzy istotnym dla tematyki pracy, obejmującym chemię związków nitrowych, nitrozowych oraz karbanionów. W drugiej części komentarza zreferował nader zwięźle wyniki własne. Komentarz w przeciwieństwie do starannych publikacji sprawia niestety wrażenie pisanego pod presją czasu i wykazuje szereg usterek. Przede wszystkim, brakuje krytycznej, całościowej analizy istniejących rozwiązań syntetycznych w zakresie wszystkich syntez azaarenów będących celem pracy doktorskiej w odniesieniu do metody opracowanej przez Doktoranta. Pewne informacje w tym zakresie można co prawda odnaleźć w opublikowanych pracach, niemniej taka analiza uwzględniająca całkowitą wydajność syntez, ilość etapów, łatwość pozyskania prekursorów a także ewentualne aspekty technologiczne (skalowanie, faktyczne wykorzystanie w produkcji wybranych związków) byłaby pożądana ponieważ lepiej pokazywałby znaczenie opracowanych syntez.

Brakuje mi także pewnych generalizacji obserwowanych wyników dla kolejnych syntez, zwłaszcza korelacji między strukturą substratów a wydajnością syntezy (a są często duże rozbieżności jak np. w syntezach zilustrowanych Schematami 41 i 43 wydajności odpowiednio: 22-89% i 27-71%). Komentarz byłby idealnym miejscem aby takie uogólnienia i wyjaśnienia

zamieścić. Nie widzę także prób optymalizacji eksperymentów, które dały mniejsze wydajności produktów niż przeciętna w danej syntezie.

W warstwie edytorskiej komentarza odnotować należy, że Doktorant lubuje się w stosowaniu bardzo ogólnych schematów reakcji w których nierzadko pojawiają się trzy lub cztery różne oznaczenia podstawników (X, Y, Z, EWG, R¹, R²) co powoduje, że stają się one mało czytelne. Podobnie sprawa wygląda z numeracją schematów, która dynamicznie się zmienia np. z 14 na 20 (str. 23) czy z 23 na 15 (str. 21). Numeracja związków też stosowana jest „niekanonicznie” jeden związek często posiada dwa a nawet trzy numery. Na przykład pochodna indolu na Schemacie 25 jest jednocześnie związkiem 3, 5 i 7, podobnie na Schemacie 38 – substrat 38 i 31. Niektóre związki mają dodatkową literę wskazującą na konkretny podstawnik np. produkt 8a-c (w przywołanym wyżej schemacie 25) a inne z podstawnikami już tylko numer bez litery (np. związki 20, 40, 59), czasem numer związku jest w nawiasie czasem nie. Język komentarza też wykazuje sporo niezręczności (pomijam ich wykaz). Zdarzają się też, na szczęście pojedyncze błędy w tekście (np. DBU jako względnie słaba zasada na str. 20 ale nabierająca mocy na str. 36 do zasady o „średniej mocy”) czy na schematach (np. w 21). Wszystko to sprawia, że lektura komentarza do przyjemnych nie należy.

W zakresie syntez brakuje mi choćby jednego przykładu preparatywnej (wielogramowej) syntezy któregoś z otrzymanych, interesujących azaarenów. Doktorant wspomina, że w wielu przypadkach czysty produkt wypada z mieszaniny reakcyjnej lub może być krystalizowany – zatem poza „metal-free” można by jeszcze dodać „chromatography-free” a to już jest duży krok w kierunku technologii organicznej. Czy były podejmowane takie próby?

Czy w przypadku niektórych syntez, zwłaszcza tych prowadzonych w bardzo długim czasie np. z użyciem 6- i 7-nitrochinolin oraz tych skutkujących niewielkimi wydajnościami wykorzystanie reaktora mikrofalowego nie byłoby pomocne? Czy były jakieś próby w tym zakresie?

Czy w przypadku niektórych azaarenów podejmowane były próby dalszej ich funkcjonalizacji np. poprzez rodnikowe reakcje Minisci’ego czy Barana – dałoby to łatwy dostęp do nowych i niezwykle interesujących związków dla skringu biologicznego. No i w zakresie skringu biologicznego jestem przekonany, że związki te powinny wykazywać szereg interesujących właściwości – zwłaszcza jako potencjalne interkalatory oraz związki

przeciwrakowe. Czy były realizowane jakieś działania w tym zakresie? Bardzo zachęcam do eksploracji tego obszaru ponieważ wiele z otrzymanych struktur oraz ich łatwo dostępne pochodne (ich synteza została częściowo zademonstrowana przez Doktoranta) stanowią związki spełniające idealnie kryteria „drug-like”.

Reasumując, Pan mgr Michał Nowacki wykonał ciekawy syntetyczny projekt badawczy zakończony pełnym sukcesem, obejmujący zarówno wyrafinowaną syntezę organiczną jak i wykorzystanie technik spektroskopowych. Całość badań została opublikowana w czterech dobrych czasopismach fachowych a także zaprezentowana na pięciu konferencjach zagranicznych i krajowych. Stwierdzam zatem, że praca swobodnie spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami) i z pełnym przekonaniem wnoszę o dopuszczenie Pana mgr Michała Nowackiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Z poważaniem,

Dr hab. Karol Kacprzak