



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki  
Uniwersytet Warszawski  
Wydział Chemii

Warszawa, 30 stycznia 2015

**Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Piotra Szcześniaka, zatytułowanej  
„Wykorzystanie cyklicznych imin jako bloków budulcowych w syntezie  
izydyn”**

Przedłożona do recenzji praca doktorska Pana mgr inż. Piotra Szcześniaka została zrealizowana w Instytucie Chemii Organicznej PAN pod kierunkiem prof. dr hab. Bartłomieja Furmana.

Rozprawa wpisuje się we wciąż obecnie szeroko realizowaną tematykę konstrukcji złożonych układów azacyklicznych przy zastosowaniu metod syntezy stereoselektywnej z użyciem substratów pozyskiwanych ze źródeł odnawialnych, a zaprezentowane w niej rezultaty uważam za wartościowe i stymulujące do dalszych poszukiwań.

Pod względem formalnym pracy nadano klasyczny układ treści, przy czym na przegląd literatury tematu przypada 56 stron, zaś badania własne zamieszczone są na 116 stronach, z których 34 zawiera procedury syntetyczne i analizę fizykochemiczną otrzymanych w trakcie badań związków. Tekst zamyka spis 169 odnośników cytowanej literatury.

Po krótkim zarysowaniu podstawowych celów swej pracy, Autor przystąpił do omówienia fundamentalnych zagadnień związanych z konstrukcją i zastosowaniami syntetycznymi odpowiednio sfunkcjonalizowanych imin, których dalsze transformacje prowadzić mogą do otrzymania złożonych związków docelowych.

Przegląd literatury przedmiotu rozpoczyna omówienie właściwości i syntez iminocukrów, stanowiących ciekawą zarówno z punktu widzenia chemicznego, jak i farmakologicznego, grupę związków naturalnych. Systematycznie omówione zostały poszczególne typy strukturalne hydroksylowanych izydyn z uwzględnieniem ich występowania w przyrodzie oraz aktywności biologicznej. Do opisu włączono także szereg

pochodnych syntetycznych, wytworzonych z myślą o ich zastosowaniu jako inhibitorów glikozydaz, czy związków antywirusowych.

Ze względu na charakter pracy, należne miejsce w przeglądzie literatury znalazło omówienie syntez, właściwości i zastosowań imin, ze szczególnym uwzględnieniem imin cyklicznych. Zaprezentowany przez Doktoranta obszerny opis dotyczy zarówno metod syntezy imin, jak i ich wielorakich przemian obejmujących redukcje, utleniania, addycje i inne przydatne funkcjonalizacje. W większości przypadków metodami konstrukcji układów azacyklicznych były różnorodne warianty reakcji Mannicha połączone z procesami cyklizacji. Ciekawym fragmentem opisu są reakcje imin z cyklopropanonami, a także procesy wieloskładnikowe takie, jak reakcja Ugi i przemiany pokrewne. Ogólnie, można odnieść wrażenie, że Autor swobodnie porusza się w tematyce reaktywności imin, wykazuje dobrą orientację w tym rozległym zagadnieniu i potrafi formułować wnioski ogólne z bogatej literatury przedmiotu. Zaprezentowany zatem przez Doktoranta opis stanu wiedzy można uznać za spełniający kryterium kompletności przegląd literaturowy. Drobnym zastrzeżeniem może być tu fakt pominięcia w przeglądzie zastosowań syntetycznych kationów acyloiminiowych, a w szczególności prac badaczy holenderskich (Prof. Nico Speckamp i Henk Hiemstra), którzy w bardzo licznej serii prac udowodnili ogromny potencjał aplikacyjny opracowanej przez siebie metody, otrzymując w jej wyniku wiele związków naturalnych i innych heterocykli o znaczeniu farmakologicznym.

Następujący kolejny rozdział Badań Własnych rozpoczyna krótki wstęp, po którym Autor obszernie opisuje studia nad wykorzystaniem cyklicznych imin pozyskiwanych z substratów nieracemicznych, przede wszystkim z cukrów prostych. Po serii prób wstępnych, Autor skoncentrował się na eleganckiej metodzie syntezy cyklicznych imin na drodze redukcji odpowiednich laktamów cukrowych z wykorzystaniem odczynnika Schwartza. Metodyka ta pozwoliła na otrzymanie bogatej serii imin cyklicznych, które następnie zostały użyte w szeregu efektywnych przemianach, począwszy od procesów addycji do bogatych w elektrony dienów. Podkreślenia wymaga fakt, iż Doktorant umiejętnie zoptymalizował procedurę syntezy imin tak, że dalsze ich transformacje możliwe były bez ich izolacji i oczyszczenia, co bardzo podnosi walor aplikacyjny metody. Szczegółowej analizie, w tym stereochemicznej, poddana była w szczególności reakcja iminy otrzymanej z L-sorbozy i dienem Danishefsky'ego, a sformułowane na tej podstawie wnioski okazały się pomocne w realizacji kolejnych reakcji z szeregiem innych imin. Metodyka opracowana przez Doktoranta okazała się bardzo skuteczna i pozwoliła na elegancką syntezę bogatego zestawu bicyklicznych aza-heterocykli z dobrymi wydajnościami i doskonałą stereoselekcją,

aczkolwiek trudności w izolacji dominujących diastereomerów w postaci czystej nieco obniżają możliwość jej stosowania na większą skalę. Szczegółowa dyskusja aspektów mechanistycznych i stereochemicznych podsumowująca uzyskane do tej pory rezultaty prowadzona jest na bardzo wysokim poziomie merytorycznym. Autor precyzyjnie analizuje rezultaty zarówno badań strukturalnych produktów, jak i aspekty energetyczne różnych modeli stanów przejściowych reakcji. Jest to bez wątpienia bardzo wartościowy fragment pracy, a sformułowane wnioski mają niebagatelną wartość ogólną, wskazując, że reakcje cyklicznych imin z dienem Danishefsky'ego nie przebiegają wedle mechanizmu uzgodnionego (typu aza-Dielsa-Aldera), lecz są w istocie tandemowymi reakcjami Mannicha i Michaela, a na strukturę produktów wpływ mają subtelne efekty konformacyjne, steryczne i elektronowe w indywidualnych stanach przejściowych.

Interesujące rezultaty uzyskał też Doktorant w addycji nukleofilowej do nitronów – pochodnych chiralnych imin. Cenną obserwacją stanowiło odkrycie korzystnej roli kwasów Lewisa na przebieg tej reakcji. Otrzymane pochodne poddawane były kolejnym transformacjom, włączając w nie metatezę olefin i standardowe manipulacje grup funkcyjnych, co pozwoliło na otrzymanie zestawu połączeń aza-bicyklicznych.

Istotnym rozszerzeniem zakresu badań było również zastosowanie reakcji Ugi-Joullié, w której iminy pełnią kluczową rolę. Udana wykorzystanie tej możliwości uważam za znaczące osiągnięcie Doktoranta, otwierające drogę do pozyskania licznych pochodnych typu aminokwasów o znaczeniu farmakologicznym jako potencjalnych inhibitorów glikozydaz.

Odnotować też należy pozytywne rezultaty wstępne w kolejnym wątku syntetycznym prowadzącym do układów  $\beta$ -laktamowych.

Ogólnie zatem materiał prac własnych mgr inż. Piotra Szcześniaka jest obszerny, różnorodny i bardzo wartościowy z naukowego punktu widzenia. Szczególnie cenne wydaje się wprowadzenie do chemii imin metodyki ich otrzymywania i wykorzystania *in situ* poprzez redukcje laktamów odczynnikiem Schwartza. Co cenne, znaczenie swych odkryć docenia również sam Doktorant, pisząc otwarcie, iż „ta nowatorska strategia otworzyła nowy rozdział w chemii organicznej”. Istotnie, rezultaty zaprezentowane w dysertacji są bardzo wartościowe, co zresztą znalazło swój wyraz w ich opublikowaniu w postaci czterech prac zamieszczonych w prestiżowych periodykach.

Podsumowując można stwierdzić, że recenzowana praca doktorska stanowi dzieło dojrzałe i wartościowe, a Doktorant wykazując dobrą orientację w kwestiach uprawianej tematyki, posiada też ponadprzeciętne uzdolnienia warsztatowe stowarzyszone z głęboką

wiedzą w zakresie chemii organicznej, zarówno w aspekcie syntetycznym, jak i strukturalnym i mechanistycznym.

Pod względem edytorskim praca przygotowana jest dość starannie, co w połączeniu z czytelną szatą graficzną czyni rozprawę przyjazną w odbiorze. W pracy odnotować można jednak niestety bardzo liczne niezręczności stylistyczne, uchybienia w interpunkcji, błędy literowe i powtórzenia. Nie są one jednak warte szczegółowego wymieniania i nie wpływają na moją wysoką ocenę całości dzieła.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska Pana mgr inż. Piotra Szcześniaka posiada niebagatelną wartość merytoryczną i zawierając bogaty materiał doświadczalny wnosi ciekawy wkład do chemii imin jako ważnych substratów w syntezie organicznej.

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 do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Czarnocki