

Dr hab. inż. Grażyna Groszek, prof. PRz

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Piotra Szcześniaka pt. *Wykorzystanie cyklicznych imin jako bloków budulcowych w syntezie izydyn*

Przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska została wykonana przez mgr inż. Piotra Szcześniaka w latach 2010-2014 w Instytucie Chemii Organicznej PAN, promotorem rozprawy był prof. Bartłomiej Furman.

Praca liczy 181 stron i jej układ jest typowy dla prac doktorskich. Autor zaczyna od dwunastostronicowego wprowadzenia rozdziałem zatytułowanym „Geneza i cel pracy”. W skondensowanym opisie Autor uzasadnia, dlaczego układy heterobicykliczne, zawierające w strukturze zwornikowy atom azotu, są w kręgu zainteresowania grup badawczych, a przede wszystkim przemysłu farmaceutycznego. Do tej grupy związków organicznych zalicza się związki zawierające w swej strukturze szkielet pirolizydyny, indolizydyny, chinolizydyny, stąd ogólna nazwa *izydyny*, oraz tropanu. Naturalne związki tej grupy wykazują aktywność farmakologiczną jako inhibitory glikozydazy, co czyni je atrakcyjnym celem syntetycznym w poszukiwaniu nowych pochodnych w zastosowaniu medycznym między innymi do terapii niektórych typów cukrzycy, syntezy produktów leczniczych przeciwwirusowych oraz antyrakowych. Te, pochodzenia naturalnego wykazują toksyczność. Zatem, wyzwanie syntetyczne jakie postawił sobie Autor, opracowanie prostej i wydajnej metody otrzymywania pochodnych cyklicznych iminy, wpisuje się we współczesny trend syntezy organicznej.

Doktorant opisując sukcesy grupy badawczej prof. Furmana w zakresie wykorzystania pochodnych 2,3-dihydro-4-pirydonu, enaminonu, jako bloku budulcowego do otrzymania przedmiotowych *izydyn*, klarownie określa cel jaki chce osiągnąć w przedłożonej dysertacji i jaką przyjmie strategię. Jako priorytetowy cel wybiera opracowanie prostej i wydajnej metody otrzymywania pochodnych cyklicznych iminy, przede wszystkim z pochodnych cukru prostego. Te z kolei zamierza wykorzystać do otrzymania bicyklicznych pochodnych enaminonu. One to właśnie są blokiem budulcowym do syntezy pochodnych azabicykloalkanu. W czasie rozpoczynania prac eksperymentalnych w literaturze znane były modelowe, zapomniane prace grupy Danishefsky'ego z 1985 i 1986r., które to Doktorant wykorzystał do opracowania swojej strategii. Warto, zatem czasem sięgnąć do „starszych” doniesień literaturowych, aby znaleźć tematykę badawczą użyteczną w rozwoju dyscypliny, jaką jest chemia organiczna. Dodatkowo, Autor ambitnie zamierzał podjąć próby wykorzystania otrzymanych pochodnych cyklicznych iminy w syntezie związków  $\beta$ -laktamowych i monocyklicznych związków heterocyklicznych. Co prawdopodobnie wzięło się z wytęczenia zainteresowań badawczych promotora.

Wybór pochodnych cukrów prostych, jako jednego z substratów, do otrzymania pochodnych cyklicznej iminy daje możliwość otrzymania ich jako pochodnych polihydroksylowych. Te wykorzystane mogą być do syntezy polihydroksylowych pochodnych indolizydyny czy chinolizydyny. Zaliczane są one do grupy iminocukrów. Wybór pochodnych cukrów prostych nie

jest przypadkowy, gdyż te o znanej konfiguracji centrów stereogenicznych są tanie. Dostępne są one również w formach enancjomerycznych.

Doktorant zrezygnował z wprowadzenia typowego tytułu następnego rozdziału pt. „przegląd literatury” ukrywając go w sformułowaniu tytułów dwóch następnych rozdziałów drugiego i trzeciego, pt. „*Iminocukry – właściwości i metody syntezy*” oraz „*Cykliczne iminy – metody syntezy i ich właściwości*”. Te rozdziały liczą 54 stron. Ten fragment pracy jest bardzo dobrze powiązany z tematyką badawczą pracy i informacje podane w tej części rozprawy uzasadniają wybór tematyki badań własnych. W języku technologicznym jest to stan techniki, dotyczący grup związków, które są w kręgu zainteresowania Autora. Dostarczają informacji, jak ważną grupą związków są iminocukry. Godne podkreślenia są informacje dotyczące naturalnych źródeł ich pozyskiwania i aktywności farmakologicznej. Te informacje mają charakter interdyscyplinarny i Autor uprościł komentarz odsyłając czytelnika do bogatej literatury przeglądowej i monograficznej. W drugim rozdziale „przeglądu literaturowego”, pt. *Cykliczne iminy – metody syntezy i ich właściwości*, znajdziemy pełny obraz dróg syntezy cyklicznych imin i jakim procesom one ulegają. Zaprezentowany w tej części materiał został zilustrowany właściwie dobranymi schematami reakcji, opracowany w sposób kompetentny i przekonujący. Podano warunki prowadzenia reakcji i ich efektywność, a szczególnie parametr efektywności indukcji asymetrycznej takich jak *nadmiar enancjomeryczny* i/lub *diastereomeryczny*, kiedy to miało miejsce. Analizując stereoselektywny przebieg reakcji cyklicznej iminy z bogatym w elektrony dienem, Autor przygotowuje czytelnika do zasadniczej dyskusji badanych reakcji w części badań własnych.

Rozdział „*Badania własne*” liczy 66 stron, jest rozdziałem napisanym w sposób bardzo skondensowany i „niesie” ogromną „dawkę” informacji. Pierwszym zadaniem do rozwiązania, jakie postawił sobie Autor w pierwszym rozdziale dysertacji, było opracowanie dogodnej metody otrzymywania pochodnych cyklicznych iminy. Doktorant przetestował znane metody ich otrzymania *via N-chlorowania* i eliminacji czy odtlenienie pochodnych cyklicznych nitronu, zdobywając biegłość w prowadzeniu eksperymentów, aby w końcu korzystając z pojedynczego doniesienia literaturowego zespołu Ganema z 2002 roku „zatrudnić” cykliczne pochodne laktamu do tego celu. Szczególnie na wyróżnienie zasługuje wybranie przedmiotowego laktamu pozyskiwanego z cukrów prostych. Otworzyło to perspektywę do otrzymania 6-członowych pochodnych cyklicznej iminy zawierającej w swej strukturze zdefiniowane centra stereogeniczne (przez substrat cukrowy). Autor w tym fragmencie opisu zaimponował bystrością w obserwowaniu postępu prowadzonej transformacji, a była ona prowadzona na sposób „one-pot” (dwa etapy). Szkoda, że w części eksperymentalnej Autor nie umieścił danych spektralnych i fizykochemicznych dla *gluko-iminy 41*, którą „eksploatuje”, opisując w części badań własnych. Otrzymał ją z wydajnością 63% (str. 73).

W częściowym podsumowaniu, do najważniejszych osiągnięć Doktoranta należy zaliczyć bezwzględnie opracowanie wydajnej metody otrzymywania pochodnych cyklicznych iminy metodą częściowej redukcji pochodnej laktamu, z użyciem odczynnika Schwartza, i bez izolacji i oczyszczania przeznaczyć do dalszej funkcjonalizacji.

Drugi kluczowy problem badawczy do rozwiązania, jaki postawił sobie Doktorant, to opracowanie wydajnej i stereoselektywnej metody otrzymania bicyklicznego szkieletu indolizydyny i chinolizydyny. Wykorzystał tu połączenie reakcji redukcji laktamu odczynnikiem Schwartza i

reakcji Mannicha/Michaela z dienem Danishefsky'ego. Z tego zadania Autor wywiązał się celująco, a godny podkreślenia jest fakt, że zaproponował nowe metodologiczne podejście do syntezy sfunkcjonalizowanych azabicykloalkanów. Co więcej uzyskał zadawalającą wydajność tego procesu (w zakresie 51-80%) i bardzo dobrą stereoselektywność: *dr* w zakresie (80:20)-(98:2) – Tabela 4.5 str. 83. Autor, w wyniku szczegółowej analizy widm <sup>1</sup>H-NMR i obserwacji efektu Overhausera, określił konfigurację absolutną na nowoutworzonym centrum stereogenicznym (zwornikowy atom węgla w produkcie). Tę analizę, dość jednak powierzchownie przedstawia Doktorant dla związku **206** (str. 77). Doktorant składa dziękczynienia dr Oldze Staszewskiej-Krajewskiej za pomoc w interpretacji widm <sup>1</sup>H-NMR w tym eksperymenty NOESY do określenia konfiguracji nowoutworzonego centrum stereogenicznego. (str. 87 i 91). Zwyczajowo czyni się to na nienumerowanych pierwszych stronach rozprawy, albo w przypisie. Pozostawia to niedosyt w ocenie pracy, że Doktorant „posiadł” tę umiejętność. Zatem prośba do Doktoranta o przedstawienie krótkiej analizy widma <sup>1</sup>H-NMR-u i eksperymentu NOESY dla związku **256**, albo innego bardziej reprezentatywnego.

Autor krytycznie analizuje mechanizm reakcji pochodnej iminy z dienem (str. 87) podważając, że jest to proces cykloaddycji (reakcja aza-Dielsa-Aldera). Klasyfikuje ją jako reakcję tandemową Mannicha/Michaela, o czym świadczą prace grupy Danishefsky'ego i Jego własne obserwacje eksperymentalne. Opisuje je przy izolacji produktu pośredniego **228**, zapominając o udokumentowaniu otrzymania tego związku w części eksperymentalnej. Co również przytrafiło się dla związku **259** (str. 104).

Autor podaje analizę stereochemiczną addycji dienu do 5 i 6-członowej iminy w kontekście modelu Woerpela i opisuje złożoność tego procesu. Analiza oparta jest na „miękkich”, zdaniem recenzentki, dowodach dostarczonych przez analizę widm <sup>1</sup>H-NMR i eksperymenty efektu Overhausera oraz analizę konformacyjną. W tym fragmencie rozprawy Doktorant udowodnił, że ma dobrze wykształconą wyobraźnię przestrzenną w analizowaniu ataku nukleofila na centrum elektrofilowe, zaktywowane kwasem Lewisa pochodnej cyklicznej iminy. W podsumowaniu sam stwierdza, że analizowana addycja to problem złożony, zależny od efektów stereoelektronowych, konformacyjnych i sterycznych związanych z obydwoma reagentami.

Doktorant zgrabnie podsumował dotychczasowe rezultaty i ambitnie podjął dalsze badania. W dalszym komentarzu tej części rozprawy pokazał wszechstronność wykorzystania pochodnych cyklicznej iminy w tandemowej reakcji redukcji laktamów i: -C-allilowania, -winylowania, -addycji anionu cyjankowego czy -reakcji Joullié-Ugi'ego. Tą ostatnią udokumentował syntezą 27 związków (Tabela 4.10). Kończy rozdział badań własnych opisem użycia cyklicznych pochodnych iminy w syntezie pochodnych bicyklicznych β-laktamu. Związki te są bliskie tematyce badawczej promotora. Jest to fragment pracy przedstawiający wstępne badania w tym obszarze i są one „jaskółką” przyszłych badań, co prawdopodobnie znajdziemy w następnych pracach doktorskich kierowanych przez prof. Furmana.

W tym fragmencie rozprawy i poprzednim Autor wyjątkowo często stosuje czasowniki, takie jak „zademonstrowałem” czy „manifestujących” (tylko raz), „poświęciłem”. A sformułowania takie jak „skupiłem się”, „w oparciu”, „w trakcie”, „istniało”, „spore”, „otrzymane na

drodze” „uwolnienie”, „ogłosili”, „potraktowałem”, „skomplikowanej mieszaniny”, „wydajność niska” (powinno być mała) można było zastąpić elegantszymi.

Inne błędy redakcyjne to podany niepełny wykaz użytych w tekście skrótów - są podane na pierwszych stronach rozprawy. Obok powszechnie stosowanych skrótów takie jak: Ac, Ar, DMF, DMSO, THF czy TLC, brakło jednak wyjaśnienia dla skrótów CAN, FCC, MTBE, TDCI, Cy, *dr.* Podano skrót TBS jako skrót grupy *tert*-butylodimetylosililowej, może poprawniej byłoby użyć TBDMS jak to Autor czyni na str. 65. Można kupić chlorek tributylsililowy i jemu powinien przysługiwać skrót TBSCl. Z innych generalnych uwag do rozprawy, recenzent sugeruje stosowanie sformułowania „pochodne cyklicznej iminy” zamiast liczby mnogiej „cykliczne iminy”. Wszak to grupa funkcyjna i ma ona ściśle zdefiniowaną strukturę. Podobnie posługujemy się terminem pochodna laktamu, estru, aldehydu.

Rozdział „Część eksperymentalna”, liczący 37 stron, jest zdaniem recenzentki najslabiej napisanym rozdziałem. Autor zapomniał o podstawowych kanonach obowiązujących w redakcji takich fragmentów większego dzieła naukowego. Takim jest rozprawa doktorska. Zdaniem recenzentki niepełna i nieprecyzyjna jest informacja dotycząca danych fizyko-chemicznych nowych, nieopisanych w literaturze, produktów. Podano temperatury topnienia stałych produktów reakcji, ale zapomniano o rozpuszczalniku, z którego był krystalizowany, niewykluczone, że był to chromatograficznie czysty bezpostaciowy osad. Autor pisze, że otrzymał „białe kryształy” – prawdopodobnie chodzi o krystaliczny bezbarwny osad. Przy symbolu zmierzonej wielkości skręcalności właściwej raz Autor podaje temperaturę pomiaru raz nie. Bezużyteczna jest informacja o mocy użytego eluenta do izolacji i oczyszczenia głównego produktu reakcji metodą chromatografii kolumnowej, jeśli nie podano nadmiaru użytego złoża stacjonarnego. Autor z troską o język ojczysty, wprowadził popularny skrót temperatury pokojowej, jako „t. pok.” (w wykazie skrótów „t.p.”), a może powinno być otoczenia, a zaniedbał jednostkę czasu – godz. - stosując angielski skrót „h”. Również symbolika miana objętości jest nieprawidłowa „ml”, powinno być mL, zgodnie z układem SI. W opisie procedury ogólnej reakcji redukcji laktamów/reakcji Ugi (str. 155) czy na str.168 stosuje  $\mu\text{L}$ . W opisie widm  $^1\text{H-NMR}$ , dla niektórych produktów Doktorant precyzyjnie przypisuje sygnały rezonansowe, aby pominąć dla większości innych scharakteryzowanych produktów. Czym Doktorant kierował się w tej selekcji? Dlaczego nie zastosował Pan uśrednienia stałych sprzężenia dla wskazania wzajemnego sąsiedztwa? Dlaczego nie podał Pan przypisania wielokrotności sygnałom rezonansowym dla  $^{13}\text{C-NMR}$ ? Czy były wykonane pomiary temperaturowe dla mieszanin konformerów? Oczekuję komentarza. Za kluczowy mankament tej części dysertacji uważam brak „komunikacji” przypisania sygnałów rezonansowych ze strukturą produktu. Wygodne dla czytelnika, a dla recenzenta zbawienne, byłoby umieszczenie struktury chemicznej tuż przed rozpoczęciem opisu danych spektralnych. Zwyczajowo w rozprawach doktorskich stosuje się umieszczenie w pierwszym akapicie części eksperymentalnej symboli/oznaczeń/mian, które powtarzają się systematycznie w opisie widm (m. in.  $\delta$ , Hz, deuterowany rozpuszczalnik, rozdzielczość aparatu NMR, jeśli nie podano inaczej, rodzaj chiralnej kolumny HPLC, wizualizacji chromatogramu TLC i itp.) ). Autor znalazł by sporo wolnego miejsca (sic.). I na koniec, Doktorant zafascynowany jest analizą HRMS, która podana jest dla wszystkich opisanych produktów. Jest ich ponad 145. Z przykrością nie znalazłam oznaczeń analizy elementarnej, zwłaszcza dla produktów w postaci krystalicznego osadu. Ona to jest

wyznacznikiem czystości analizowanego związku. Pytanie do Doktoranta czy były wykonane? W języku opisu sposobu prowadzenia reakcji „wkradło” się wyjątkowo dużo sformułowań z żargonu laboratoryjnego m. in.: „Reakcję ogrzano w przeciagu ..” (str. 137) czy „Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce..” (wiele razy), oraz „...przesączono przez celit...”, „...a surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie...” (prawie zawsze), chyba trafniej produkt izolowano metodą chromatografii kolumnowej, „...pod argonem...” zalecane w atmosferze gazu obojętnego, argonu.

Praca jest napisana dobrze, celowo nie napisałam bardzo dobrze, bo wyraźnie wyczuwam presję terminu złożenia pracy, a nadmiar materiału doświadczalnego i komentarz „przytłoczył” Autora, stąd wiele potknięć.

Inne uchybienia stylistyczne i wyrażenia żargonowe, używane przez Doktoranta, których waga nie jest zbyt duża, naniosłam na moim egzemplarzu pracy.

W rozdziale „Literatura cytowana” czytelnik znajdzie liczbę pozycji cytowanych. Wynosi ona 169, przy czym niektóre z nich zawierają podpunkty, zatem liczba cytowanych źródeł wynosi ponad 200. Większość z nich pochodzi z obecnego dwudziestopięciolecia, co świadczy o aktualności tematyki i zainteresowaniu środowiska chemicznego.

W konkluzji, nie mam innych uwag merytorycznych i formalnych.

Autor wykonał ogromną liczbę eksperymentów, wykazał umiejętność krytycznej analizy otrzymanych wyników i harmonijnie sformułował wnioski. Osiągnął cel, który postawił sobie na pierwszych stronach dysertacji i to z nadatkiem. Co więcej, zaprezentowany materiał literaturowy, dyskusyjny i doświadczalny, wykracza poza przeciętne wymagania stawiane pracom doktorskim.

Mgr inż. Piotr Szcześniak jest współautorem trzech publikacji w renomowanych czasopismach chemicznych takich jak *Tetrahedron*, *ARKIVOC* i *Journal of Organic Chemistry* o znaczącym współczynniku wpływu, (wszystkie ukazały się w 2014 roku) oraz manuskryptu wysłanego do redakcji. Ponadto, częściowe wyniki badań prezentowane były na 14 konferencjach. Świadczy to o tym, że tematyka rozprawy doktorskiej jak i jej wyniki zostały uznane jako ważne, wnoszące istotny wkład w dziedzinę, jaką jest chemia organiczna i docenione przez innych opiniodawców.

Praca doktorska mgra inż. Piotra Szcześniaka spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, wnosząc zatem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Rzeszów, 09-03-2015 r.