

**Recenzja pracy doktorskiej pt. „Rozwój metod syntezy fluorometylowanych N-, O-, i S-heterocykli o różnej wielkości pierścienia”, wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii, Uniwersytetu Łódzkiego przez mgr Marcina Konrada Kowalskiego**

Obecność atomów fluoru w cząsteczce biologicznie aktywnego związku powoduje często zmianę jej właściwości. Metody wprowadzania do związków heterocyklicznych podstawników fluoroalkilowych stały się zasadniczą linią badawczą pracy doktorskiej mgr Marcina Konrada Kowalskiego, którą wykonywał pod kierunkiem prof. Grzegorza Mlostonia przy współpracy z dr Emilią Obijalską jako promotorem pomocniczym. Rozprawę stanowi cykl czterech publikacji ogłoszonych w znanych czasopismach: *Tetrahedronie*, *ARKIVOCu* i dwóch w *J. Fluorine Chem.* Publikacjom towarzyszy trzydziestostronicowy komentarz omawiający literaturę związaną z treścią pracy, a także obszernie streszczenie wyników przedstawianych w załączonych publikacjach. Współautorami prac stanowiących rozprawę doktorską mgr Marcina Kowalskiego są: promotor prof. Grzegorz Mlostoń, promotor pomocniczy dr. Emilia Obijalska, a także pracownicy Uniwersytetu w Zurichu: szef laboratorium krystalografii prof. A. Linden i prof. H. Heimgartner. Rola obu profesorów z Zurichu jest uboczna. Pierwszy odpowiadał za pomiary rentgenograficzne związków krystalicznych, a drugi, emeryt, od wielu lat związany jest z Uniwersytetem Łódzkim jako doradca i konsultant. Zatem obecność w publikacjach nazwisk czwórki współautorów Doktoranta nie budzi żadnych wątpliwości, bo nie byli bezpośrednio zaangażowani w wykonywanie eksperymentów.

Nie ukrywam, że nie jestem zwolennikiem nowego sposobu prezentowania rozprawy doktorskiej. Pisanie rozprawy doktorskiej to zwykle

istotny moment w rozwoju młodego naukowca, kiedy to pod kierunkiem doświadczonego promotora nabywa umiejętności zaprezentowania wyników własnej pracy badawczej. Gotowe publikacje zamieszczane w rozprawie prawie zawsze są pisane i redagowane przez promotora. Zatem nie mówią nic o umiejętnościach doktoranta zaprezentowania środowisku wyników własnej działalności naukowej.

Czterem publikacjom, które stanowią pracę doktorską mgr M. Kowalskiego, towarzyszą wymagane przepisami streszczenia polskie i angielskie, a także komentarz przybliżający kierunek badań i omówienie wyników zamieszczonych w publikacjach. Otrzymujemy również informację o tematyce badawczej zespołu prof. Grzegorza Mlostonia. Doktorant omawia sposoby syntezy i właściwości fluorowanych 1,3-dipoli: nitronów, *N*-tlenków nitryli i diazoalkanów, a także fluorowanych i fosforylowanych  $\beta$ -laktamów, których synteza jest celem pracy mgr Kowalskiego. Osobnym zagadnieniem są reakcje cykloaddycji *N*-tlenków nitryli i diazoalkanów do tioketonów. W tym przypadku celem nie jest synteza określonych związków o spodziewanej aktywności, ale ciekawa chemia i stereochemia złożonych struktur heterocyklicznych.

Publikacje, które stanowią pracę doktorską mgr. M. Kowalskiego przedstawiają cztery osobne zagadnienia związane z syntezą związków heterocyklicznych zawierających podstawniki difluorometylowy lub trifluorometylowy. Pierwsza, najobszerniejsza część ogłoszona w *Tetrahedronie* omawia wprowadzenie do pierścienia  $\beta$ -laktamu podstawników fluorometylowych przy pomocy tzw. reakcji Kinugasy. Reakcja ta, odkryta w 1972 r, jest kaskadowym procesem. W pierwszym etapie, nitron z acetylenkiem miedzi (I), w obecności zasady, tworzy izoksazolidynę, która w drugim etapie przegrupowuje się do  $\beta$ -laktamu.

Mgr. Kowalski do utworzenia nitronu używa aldehydów difluoro- i trifluorooctowego. Opracowuje efektywny sposób otrzymywania obu dipoli. Konsekwencją struktury nitronu jest ulokowanie podstawników di- i trifluorometylowych przy atomie C-4 azetydynonu. Dobór zasady i

optymalizacja warunków prowadzenia reakcji umożliwia osiągnięcie dobrych, lub umiarkowanych wydajności, charakterystycznych dla reakcji Kinugasy. Wpływ podstawnika w acetylenie na proporcję izomerów *cis:trans* jest zgodny z oczekiwaniem, przeważają izomery *cis*. Elektroakceptorowe grupy zwiększają ilość izomeru *trans* w konsekwencji zasadowej epimeryzacji przy C-3 azetydynonu. Wprowadzenie chiralnego podstawnika do acetyleny lub nitronu prowadzi do otrzymywania mieszanin stereoizomerów. Szkoda, że nie oznaczono ich absolutnej konfiguracji przez zastosowanie spektroskopii CD połączonej z chromatografią HPLC na chiralnej kolumnie. W ten sposób można jednoznacznie ustalić konfigurację przy atomie C-4. Doktorant dokonuje również próby przeprowadzenia enancjoselektywnych reakcji Kinugasy w obecności chiralnych ligandów, niestety nie osiągając interesujących nadmiarów enancjomerycznych, które odnotowano w literaturze, a jedynie ee=26%.

Kontynuując badania nad reakcją Kinugasy mgr Kowalski postanawia użyć etynylofosfonian jako komponent acetylenowy. W ten sposób zamierza otrzymać  $\beta$ -laktamy z grupą fosfonową przy atomie C-3. Jako reagenty nitronowe, Doktorant zamierzał użyć te same co poprzednio dipole z grupami di- i trifluorometylowymi oczekując, że w ten sposób otrzyma fosfonowe  $\beta$ -laktamy z podstawnikiem fluorometylowym przy atomie C-4. Niestety, fluorowane nitrony nie spełniły oczekiwań nie dając zdefiniowanych produktów reakcji Kinugasy. W tej sytuacji Doktorant ograniczył badania addycji etynylofosfonianu do popularnych w reakcjach Kinugasy nitronów z podstawnikami aryłowymi i hetaryłowymi. Reakcje z udziałem etynylofosfonianu przebiegały wolniej, prowadząc do znacznej przewagi  $\beta$ -laktamu *trans* w efekcie zasadowej epimeryzacji przy atomie C-3.

Kolejnym tematem badawczym mgr Kowalskiego są reakcje (1,3)-dipolarnej cykloaddycji z udziałem *N*-tlenków nitryli. Zasadniczy cel prac, którym jest wprowadzenie do związku heterocyklicznego grup di- i trifluorometylowych pozostaje bez zmian. Doktorant postanawia podjąć badania nad cykloaddycją z udziałem *N*-tlenków difluoro- i trifluoroacetonitrylu.

Dipolarofilami w tych reakcjach są tioketony. Doktorant opracowuje warunki otrzymywania roztworów eterowych nietrwałych bromków hydroksymoiłowych i generowania z nich *N*-tlenków w obecności tioketonów. Reakcje cykloaddycji przebiegały z pełną regiochemią i jedynie śladowymi ilościami produktów ubocznych.

Przegląd sposobów wprowadzania do związku heterocyklicznego grupy trifluorometylowej kończą reakcje (1,3)-dipolarnych cykloaddycji z udziałem trifluorodiazotanu, w których powstają 2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazole. Związki te pod wpływem temperatury eliminują cząsteczkę azotu tworząc ylidy tiokarbonylowe. Te następnie mogą ulegać (1,3)-dipolarnej cyklizacji z utworzeniem tiiranu, lub kolejnej cykloaddycji z obecnym w środowisku tioketonem. Ta część dysertacji prezentuje ciekawe możliwości przemian i ich interesującą stereochemię.

Mgr Kowalski wykazał się znajomością nowoczesnej syntezy organicznej, zademonstrował staranność w wykonywaniu eksperymentów, cierpliwość i dociekliwość. Charakterystyka otrzymanych związków nie budzi wątpliwości.

Muszę podkreślić, że rozdział obszernie omawiający wybrane zagadnienia literaturowe, a także streszczenie osiągniętych wyników są poprawnie przedstawione i opatrzone starannymi rysunkami. Nie budzą istotnych wątpliwości co do umiejętności mgr. Kowalskiego posługiwania się językiem ojczystym. Niestety, natrafiłem też na informacje, które wymagają komentarza. Na przykład jak przebiega katalizowana metanolanem sodu epimeryzacja azyrydiny (Z)-**8** w (E)-**8**, lub jak wytłumaczyć powstawanie triazolu *cis*-**43**, który wymaga migracji podstawnika PMP. Rozwiązania okazały się trywialne, po prostu oba schematy zamieszczone w oryginalnych pracach są inne. Azyrydiny (Z)-**8** i (E)-**8** mają atom wodoru  $\alpha$  do grupy karbonylowej, a grupa PMP triazolu *cis*-**43** jest przy innym atomie azotu. Podobnie błędna jest struktura  $\beta$ -laktamu **59c**. Nie podoba mi się również użycie określenia „wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja” ponieważ nie ma czegoś takiego jak międzycząsteczkowa cyklizacja. W komentarzu do publikacji znalazłem też

drobne błędy maszynowe, nie warte przytaczania. Ograniczę się do przekazania tych uwag bezpośrednio Doktorantowi.

Zaangażowanie mgr Kowalskiego w działalność naukową, która nie została ujęta w rozprawie doktorskiej, jest znaczne. Jest on współautorem jeszcze 4 innych publikacji, a także licznych komunikatów i posterów konferencyjnych. Był Kierownikiem Grantu PRELUDIUM i wykonawcą Grantu OPUS. Dwukrotnie otrzymał I-Nagrodę za najlepszą prezentację ustną na sesjach Studenckich Kół Naukowych. Angażuje się w działalność Studenckiego Koła Naukowego i pomoc przy organizacji regionalnych imprez naukowych.

Wspomniane wyżej drobne błędy znalezione w Komentarzu do Rozprawy Doktorskiej nie umniejszają mojej bardzo pozytywnej opinii o recenzowanej pracy. Mgr Kowalski w pełni wykonał postawione przed nim zadanie demonstrując różne metodologie, które umożliwiają wprowadzenie fluorowanych grup metylowych do cząsteczek organicznych. Praca dostarcza też wielu nowych informacji o reakcjach cykloaddycji.

**Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Marcina Konrada Kowalskiego bardzo dobrze spełnia wymagania Ustawy o Stopniach i Tytułach i w konsekwencji wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczeniu Doktoranta do dalszych etapów przewodu.**

