

Prof. dr hab. Henryk Koroniak
Wydział Chemii
Uniwersytetu im Adama Mickiewicza
Poznań

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Marcina Konrada Kowalskiego zatytułowanej "ROZWÓJ METOD SYNTEZY FLUOROMETYLOWANYCH *N*-, *O*-, i *S*- HETEROCYKLI O RÓŻNEJ WIELKOŚCI PIERŚCIENIA"

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr Marcina K. Kowalskiego została wykonana w latach 2013-2018 pod kierunkiem Profesora Grzegorza Mlostonia w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Jest to praca jednoznacznie umiejscowiona w tematyce badawczej Promotora dotycząca szeroko pojętej chemii związków heteroorganicznych, w tym także zawierających fragmenty fluorowane. Jest to kolejna praca wykonana w zespole badawczym Profesora Grzegorza Mlostonia, którą recenzuję. Wcześniej miałem zaszczyt recenzować pracę Pani dr Emilii Obijalskiej, *nomen omen*, promotora pomocniczego ocenianej pracy doktorskiej. Tematyka pracy doktorskiej Pana mgr Marcina K. Kowalskiego, to poszukiwania nowych metod syntezy tytułowych związków heterocyklicznych z elementem strukturalnym zawierającym atomy fluoru. Swoistym motywem przewodnim pracy jest wykorzystanie reakcji [3+2] dipolarnej cykloaddycji do tworzenia nowych układów heterocyklicznych. Ten główny motyw rozbudowano przedstawiając kilka co najmniej różnych układów 1,3-dipolarnych (nitrony, N-tlenki, związki diazowe) jak i szereg różnych dipolarofili. Takie, dość szerokie potraktowanie tematu usprawiedliwia użycie w tytule słowa „Rozwój”. Należy zaznaczyć, że przedstawiona praca doktorska jest *de facto* kompletem czterech publikacji naukowych, uzupełniona komentarzem. We wszystkich przypadkach współautorami publikacji są: Doktorant, Promotor, Promotor pomocniczy, oraz współpracujący od wielu lat z grupą Profesora Grzegorza Mlostonia Profesor Heinz Heimgartner. W jednym przypadku współautorem jest prof. dr Antony Linden, który wykonał badania krystalograficzne zamieszczone w jednej z prac. W moim przekonaniu spełnia to odwieczną tezę, że „doktorat to praca wykonana przez Doktoranta pod okiem Promotora”.

Wiadomo, że wiele związków organicznych, w tym w szczególności heterocyklicznych związków organicznych, to efekt syntetycznej działalności człowieka. Natura stworzyła ich bardzo wiele, ale jednocześnie nasza cywilizacja korzysta z ich analogów i związków podobnych coraz obficiej. Przedstawiona praca doktorska to w swoim zamyśle (tak przynajmniej odczytuje cel pracy) metodyczne studia dotyczące szeroko pojmowanej reakcji cykloaddycji [3+2] jako istotnego narzędzia dla tworzenia nowych pierścieni heterocyklicznych, najczęściej pięcioczłonowych, z możliwością

zmniejszenia pierścienia (np. reakcja Kinugasy). Dodatkowym elementem „uatrakcyjnającym” celowość badań jest wprowadzenie do syntezowanych cząsteczek fragmentów fluorowanych (CF_3 i CF_2H). Budowanie w sposób chemoselektywny, a jeszcze lepiej stereoselektywny pierścieni heterocyklicznych, ze wspomnianymi w tytule atomami azotu, siarki i tlenu, też ma swój istotny cel, gdyż zmienia właściwości otrzymanych związków. O fakcie, że te nowe połączenia mogą wykazywać aktywność biologiczną i być wykorzystywane w syntezie farmaceutyków, nie muszą przekonywać.

Jak wspomniałem wcześniej, koncepcyjną „osią” pracy doktorskiej Pana mgr Marcina K. Kowalskiego jest reakcja 1.3-dipolarnej cykloaddycji umożliwiająca otrzymywanie szeregu różnych związków cyklicznych zawierających heteroatomy. Podstawowym zagadnieniem, który stanowił cel niniejszej rozprawy doktorskiej stało się zbadanie syntetycznej użyteczności tych reakcji, reaktywności badanych układów, ale także w znacznym stopniu problemów związanych ze stereokontrolą badanych reakcji.

Jak wspomniałem wcześniej, praca doktorska mgr Marcina K. Kowalskiego to cztery oryginalne publikacje opublikowane w *Tetrahedron*, *ARKIVOC*, oraz dwie prace w *J. Fluorine Chemistry*.

W pierwszej i moim zdaniem najważniejszej pracy (*Tetrahedron*, 2016), Doktorant skupił się na przebadaniu możliwości wykorzystania nitronów, pochodnych aldehydu trifluoro- oraz difluorooctowego, do syntezy β -laktamów w katalizowanej jonami Cu(I) reakcji Kinugasy. O ile sama reakcja nie nastroczała trudności, to interesujące stały się zagadnienia związane z badaniem jej przebiegu stereochemicznego, jak i próbami optymalizacji prowadzącymi do zwiększenia diastereo- oraz enancjoselektywności, czyli uzyskania produktów optycznie czynnych. Mimo iż badania w tym zakresie zakończyły się umiarkowanym powodzeniem (uzyskano dość niewielki nadmiar enancjomeryczny *ee*) uważam ten fragment za bardzo wartościowy i ciekawy. Warto zauważyć, że omawiana publikacja była już kilkakrotnie cytowana (wg Web of Science uzyskała w stosunkowo krótkim czasie 5 cytowań).

Kolejna praca (*ARKIVOC*, 2017) dotyczy także reakcji Kinugasy, a więc zmniejszania powstałego w początkowym etapie reakcji układu pięcioczłonowego do β -laktamów, ale z wykorzystaniem ciekawego substratu - 1,3-dipolarofila jakim był etynylofosfonian dietylu. Atrakcyjność tego substratu gwarantuje bezpośrednie wbudowanie do cząsteczki heterocyklicznej grupy fosfonianowej, w wielu przypadkach pożądanej a niekiedy trudnej do bezpośredniego podstawienia. W przypadku rozwiązania zagadnień stereokontroli reakcji Doktorant miał znacznie ułatwione zadanie: reakcja przebiega w sposób całkowicie diastereoselektywny, a wyjaśnienie tego zjawiska polega na sformułowanej przez Doktoranta tezy o pełnej izomeryzacji powstającego prawdopodobnie izomeru *cis*- wskutek podwyższonej C-H kwasowości pozycji zawierającej silnie

elektronoakceptorową grupą dietylo fosfonylową. Ta publikacja doskonale uzupełnia inna pracę powstałą niedawno w ośrodku łódzkim (prof. A. Wróblewski), która przedstawia metodę syntezy fosfonylowanych β -laktamów z wykorzystaniem nitronów wprowadzających tę grupę do pierścienia heterocyklicznego.

Kolejne dwie prace zostały opublikowane w *Journal of Fluorine Chemistry* w roku 2017 i podobnie dotyczą 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-tlenków nitryli (zawierających grupy CF_3 oraz CF_2H) z różnymi tioketonami jako dipolarofilami. Jak wynika z raportu przedstawionego w publikacji jest to znakomita metoda uzyskiwania fluoroalkilowych 1,4,2-oksotiazoli. Jak wykazał Doktorant reakcja przebiega w sposób regioselektywny, co nie powinno dziwić zakładając znaczącą polarność zastosowanych 1,3-dipoli. Właśnie ze względu na dyskutowany mechanizm reakcji [3+2]-cykloaddycji z możliwym alternatywnym mechanizmem do mechanizmu uzgodnionego (*concerted*), ta praca również doczekała się już 5 cytowań.

Wydaje mi się, że kolejna praca w *Journal of Fluorine Chemistry* dostarczyła Doktorantowi sporo satysfakcji, a jednocześnie pokazała użyteczność 1,3-dipolarnej cykloaddycji nie tylko do otrzymywania pierścienia pięcioczłonowego, czy układu β -laktamów jak w reakcji Kinugasy, ale po odpowiednich transformacjach doprowadziła do tandemowego wytwarzania ylidów tiokarbonylowych, które jako fluorowane 1,3-dipole wykorzystywano w następnych syntezach [3+2] cykloaddycji. Nie będę omawiał szczegółowo przeprowadzonych reakcji ani dokonań doktoranta, warto jednak stwierdzić, że tego typu przekształcenia, ich badanie, ustalenie mechanizmu, określanie warunków brzegowych dostarczają syntetykowi organikowi sporo satysfakcji.

Omawiając skrótowo dokonania Doktoranta i przedłożone jako rozprawa publikacje nie sposób nie zauważyć ogromu włożonej pracy w przeprowadzenie kolejnych etapów syntezy. Ta praca to nie tylko koncepcyjne przygotowanie reakcji, oczekiwanie na właściwy jej przebieg, ale izolacja, oczyszczanie, ustalanie struktury produktu i wszelkie z tym związane zagadnienia. Jeśli do tego dodać szeroki wachlarz zagadnień spektroskopowych, związanych z rozstrzygnięciem problemów strukturalnych (stereochemii) to jednoznacznie już w tym miejscu dostrzegam w osobie Marcina K. Kowalskiego doświadczonego badacza, syntetyka organika i nie mam najmniejszych wątpliwości, że przedłożona przez niego rozprawa upoważnia do nadania Mu stopnia doktora nauk chemicznych.

Formalnie praca bazuje na załączonych kopiach czterech omówionych powyżej publikacji, uzupełnionych o ich krótkie omówienie oraz wstęp literaturowy, nazwany Wprowadzeniem. Prócz tego zamieszczono jednostronicowy Cel pracy, Podsumowanie i wnioski a także cytowaną Literaturę. Całość zamyka notka dotycząca osoby doktoranta, jego CV wraz z przebiegiem pracy naukowej. Załączony Spis skrótów ułatwia czytanie pracy. Inaczej mówiąc: doktorant dostarczył kompletną

dokumentację umożliwiającą ocenę nie tylko dokonań naukowych, ale także zapoznanie się z Jego sylwetką jako młodego naukowca.

Praca, a właściwie przygotowany komentarz do załączonych publikacji, oraz wcześniejsze „Wprowadzenie” została napisana w sposób bardzo przejrzysty i precyzyjny. Język jakim posługuje się doktorant, zwłaszcza w zakresie nomenklatury jest precyzyjny, szata graficzna jest elegancka, a sama praca przygotowana starannie. Nie znalazłem w niej poważnych błędów edytorskich.

Czytając prace nasunęły się drobne uwagi wymagające komentarza. Myślę, że Doktorant jest bardzo ostrożny przy formułowaniu tez dotyczących swoich badań i obserwacji, które poczynił. Sądzę, że w kilku przypadkach bardzo pomocne we wnioskowaniu mogłyby być wyniki uzyskane metodami numerycznymi. Mechanizm reakcji uzgodniony czy rodnikowy był zawsze problemem do podjęcia dyskusji i można doszukać się zarówno dowodów na jeden albo drugi scenariusz. Zależy to od otoczenia centrum reakcyjnego, podstawników etc. Może krok w tym kierunku dostarczyłby więcej ciekawych sugestii? Inaczej mówiąc, oprócz rzetelnego raportu oczekiwałbym dociekań dotyczących ograniczeń reakcji, ewentualnie sugestii mechanistycznych.

Fakt, że dysertacja doktorska to *de facto* już opublikowane cztery publikacje (dwie publikacje w *Journal of Fluorine Chemistry* oraz po jednej w *Tetrahedron* oraz *ARKIVOC*) świadczy o tym, że wyniki badań zostały pozytywnie zweryfikowane przez recenzentów wydawnictw naukowych jak i przez kompetentne środowisko chemiczne zajmujące się podobnymi zagadnieniami.

Dla formalizmu uważam, że wymienianie drobnych uchybień w komentarzu do publikacji nie jest moim zdaniem celowe: dowodziłoby jedynie że Recenzent poszukiwał pomyłek i błędów. Generalnie uważam, że praca (precyzyjniej mówiąc komentarz do publikacji) jest napisana bardzo przejrzysto, prostym i zrozumiałym językiem.

Na koniec korzystając z dostępnych informacji zawartych w dokumentacji warto podkreślić, że Pan Marcin K. Kowalski jest bardzo aktywnym młodym naukowcem. Jak dotychczas jest on współautorem sześciu publikacji prezentujących oryginalne wyniki badań (w tym cztery przedłożone jako doktorat) oraz dwóch opracowań przeglądowych. Prace te opublikowane zostały w dobrych periodykach. Prócz tego jest bardzo aktywnym uczestnikiem konferencji naukowych (jak wskazuje dokumentacja było to siedem wystąpień ustnych oraz szesnaście posterowych). Na niektórych konferencjach uzyskał nagrody za swoje prezentacje. Uczestniczył jako wykonawca w realizacji grantu Promotora; sam również uzyskał finansowanie NCN w ramach projektu PRELUDIUM, który formalnie nadal powinien znajdować się w stadium realizacji (planowane zakończenie to wrzesień 2018 r.) i przynieść kolejne wyniki i wartościowe publikacje. Mimo iż wymienione elementy nie

stanowią o ocenie przedstawionej pracy doktorskiej i jakości uzyskanych wyników, warto o nich wspomnieć dla całościowego przedstawienia sylwetki Doktoranta oraz zakresu wykonywanych przez niego pod opieką Promotora (który jest także opiekunem grantu 'Preludium') prac badawczych.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana mgr Marcina Konrada Kowalskiego spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. Nr 65, poz.595 z 16 kwietnia 2003) „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” z późniejszymi uzupełnieniami i wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dostrzegając jakość uzyskanych wyników, wyjątkowy wkład pracy oraz elegancką formę prezentacji rozprawy doktorskiej, wnioskuję o formalne wyróżnienie tej pracy.



Poznań, 14 lipca 2018 roku