

Łódź, dnia 19 października 2023 r.

dr hab. Bogna Rudolf, prof. UŁ

Katedra Chemii Organicznej

Wydział Chemii Uniwersytet Łódzki

ul. Tamka 12, 91-403 Łódź

tel.: (048) 042 635 57 55

[e-mail: bogna.rudolf@chemia.uni.lodz.pl](mailto:bogna.rudolf@chemia.uni.lodz.pl)

www.chemia.uni.lodz.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Mateusza Mikołaja Klarka

pt. Synteza i transformacje halogenowanych pochodnych estrów kwasów β -imino oraz β -aminofosfonowych

Praca doktorska Pana mgr Mateusza Klarka została przygotowana pod kierunkiem Pani prof. UAM dr hab. Magdaleny Rapp na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Dorobek badawczy Doktoranta to cztery artykuły w czasopismach o zasięgu międzynarodowym w języku angielskim oraz dwa rozdziały w monografiach w języku polskim, jedna z opublikowanych prac badawczych (*Molecules* 2023) dotyczy wyników opisanych w pracy doktorskiej. Pan mgr Mateusz Klarek jest obecnie wykonawcą w projekcie NCBiR realizowanym Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk. Doktorant zdobył i zrealizował również minigrant doktorancki IDUB UAM. Rezultaty swoich badań Pan mgr Klarek zaprezentował na konferencjach w kraju i za granicą (10 wystąpień). Doktorant odbył także czteromiesięczny staż w ICGM w Montpellier pod kierunkiem Prof. Jeana-Luca Pirat oraz Prof. Davida Virieux, gdzie pracował nad zagadnieniami realizowanymi w ramach pracy doktorskiej, czego efektem była wspomniana już praca opublikowana w *Molecules*.

Recenzowana praca doktorska dotyczy syntezy oraz transformacji halogenowanych pochodnych estrów kwasów β -imino oraz β -aminofosfonowych. W pracy opisano między innymi

transformacje wspomnianych związków do trójczłonowych związków heterocyklicznych - azyrydyn. Azyrydyny cieszą się ogromnym zainteresowaniem, ponieważ ich przemiany pozwalają otrzymać optycznie czyste aminy, jak również mogą posłużyć jako materiał budulcowy związków biologicznie aktywnych. W związku z powyższym szeroko rozwijane są zarówno metody syntezy azyrydyn jak i metody ich przekształcenia w aminy o ciekawych właściwościach. Wprowadzenie do azyrydyny heteroatomu (np. halogenu) bądź podstawnika zawierającego heteroatom (np. grupa fosfonianowa) może istotnie zmienić właściwości związku, a co za tym idzie jego aktywność biologiczną. Dlatego też uważam, że tematyka badań podjęta przez Doktoranta w pracy doktorskiej jest w pełni uzasadniona, a rezultaty ważne z poznawczego punktu widzenia. Należy podkreślić, że *N*-podstawione-2-fluorowane-azyrydino-2-fosfoniany otrzymane w ramach niniejszej pracy stanowią pierwszy przykład azyrydyny zawierającej przy tym samym atomie węgla atom fluoru jak i grupę fosfonianową.

Recenzowana rozprawa liczy 328 stron, i ma układ typowy dla prac z zakresu chemii organicznej. Składa się z trzech najważniejszych rozdziałów „Części literaturowej”, „Celów pracy, omówienia i dyskusji wyników” oraz „Części eksperymentalnej”. Praca zawiera również wykaz skrótów, wykaz widm, opis dorobku naukowego oraz wykaz literatury zawierający 146 pozycji.

W części teoretycznej Pan mgr Klarek opisuje szereg metod prowadzących do otrzymania azyrydyn, które jak już wspomniałam są ważnym motywem niniejszej pracy doktorskiej. Dużo miejsca poświęca również otrzymywaniu halogenowanych azyrydyn oraz ich reaktywności w zależności od obecnego w związku atomu halogenu (F, Cl, Br). Autor obszernie omawia również syntezę azyrydino-2-fosfonianów oraz ich reaktywność w reakcji otwarcia pierścienia. Na końcu „części teoretycznej” znajdują się trzy rozdziały poświęcone aktywności biologicznej aminofosfonianów, halogenopodstawionych aminofosfonianów oraz azyrydino fosfonianów, gdzie Pan mgr Klarek podkreśla aktywność antybakteryjną i działanie inhibicyjne wymienionych związków w stosunku do enzymów, co jest uzasadnieniem podjętych przez niego badań.

W części dotyczącej badań własnych Autor wymienia bardzo szczegółowe cele pracy, których jest aż 12. Brakuje tutaj pewnego uogólnienia i wskazania, które z planowanych działań Doktorant uważa za najbardziej istotne w swojej pracy?

Pierwsze rozdziały badań własnych dotyczą syntezy i charakterystyki α,α -halofluorowanych- β -aminofosfonianów, które otrzymano w postaci mieszaniny racemicznej albo z wysoką diastereoselektywnością. Opisane wyniki zostały poparte analizą konformacyjną wykonaną przy pomocy obliczeń DFT.

W dalszej części pracy Pan mgr Mateusz Klarek prezentuje transformacje wcześniej otrzymanych α,α -halofluorowanych- β -aminofosfonianów w 2-fluorowane-azyrydino-2-fosfoniany na drodze wewnętrznej cyklizacji w obecności trietyloaminy. Przeprowadzono optymalizację tej reakcji, a następnie określono izomerię *cis/trans* produktów przy wykorzystaniu zaawansowanych technik NMR. Podjęto również próbę otrzymania optycznie czystego diastereoizomeru azyrydynofosfonianu. Aby wyjaśnić mechanizm powstawania określonych diastereoizomerów w reakcji cyklizacji przeprowadzono obliczenia DFT. Otrzymane 2-fluoro-azyrydino-2-fosfoniany zostały następnie poddane badaniom biologicznym w celu określenia ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej, zbadano pięć szczepów bakteryjnych, aktywności badanych związków nie stwierdzono. Zaskakującym jest, że Autor pominął ten rezultat we wnioskach z niniejszej pracy.

Dalsze prace dotyczyły transformacji 2-fluoro-azyrydino-2-fosfonianów do α,β -dimetoksy- α -aminoalkilofosfonianów otrzymanych w reakcji otwarcia pierścienia z jednoczesną eliminacją anionu fluorkowego, jak również ich przemiany do niefluorowanej optycznie czynnej azyrydiny w obecności NaBH_4 .

Kolejnym celem podjętym przez doktoranta było otrzymanie niefluorowanych azyrydino-2-fosfonianów. Cel ten osiągnięto przeprowadzając najpierw reakcję halogenowania mieszaniny tautomerów β -enamino/ β -iminofosfonianów, a następnie przekształcając otrzymane α,α -dibromowane- β -iminofosfoniany w azyrydino-2-fosfoniany dwoma metodami. W pierwszym

podejściu zaplanowano redukcję przy pomocy NaBH_3CN α,α -dibromowanych- β -iminofosfonianów do α,α -dibromowanych- β -aminofosfonianów oraz cyklizację przy użyciu trietyloaminy. Lepszą skuteczność osiągnięto w wyniku redukcji α,α -dibromowanych- β -iminofosfonianów kompleksem BH_3xSMe_2 i cyklizacji z trietyloaminą. Niehalogenowane azyrydino-2-fosfoniany otrzymano w postaci izomerów *cis* i *trans*. Doktorant na podstawie widm NMR (^1H , ^{13}C , ^{31}P) postuluje, że w przypadku izomeru *trans* jednego ze związków tworzą się dwa inwertomery, chciałabym zapytać o inne możliwości potwierdzenia tej tezy.

Kolejne działania podjęte przez doktoranta w ramach niniejszej pracy to transformacje α,α -halofluoro- β -iminofosfonianów oraz α,α -halofluoro- β -aminofosfonianów na drodze substytucji nukleofilowej $\text{S}_{\text{N}}2$. Pozytywny rezultat uzyskano jedynie w reakcji z NaN_3 . Podjęto też próby redukcji otrzymanych produktów w celu uzyskania funkcjonalizowanych fluoropochodnych aminofosfonianów. W ostatnim etapie pracy usunięto grupę ochronną z atomu azotu w przypadku α,α -halofluoro- β -aminofosfonianów oraz badano reaktywność otrzymanych związków w reakcji z nukleofilami, co prowadziło do otrzymania mieszaniny tautomerów monofluorowanych β -enamino/ β -iminofosfonianów. Jeden z *N*-niepodstawionych α,α -halofluoro- β -aminofosfonianów poddano reakcji z *N*-Boc-izoleucyną w celu otrzymania fosfonianowego analogu dipeptydu.

Wspomniany *N*-niepodstawiony α,α -halofluoro- β -aminofosfonian przeprowadzono również w monoester w reakcji z bromkiem trimetylosililu. Chciałabym zapytać czy próbowano również otrzymać odpowiedni kwas fosfonowy w wyniku hydrolizy obu grup etoksyłowych?

Podsumowując opis badań własnych, chciałabym podkreślić, ogromne zaangażowanie Doktoranta w określenie stereochemii produktów oraz próby wyjaśnienia mechanizmu reakcji, w których związki te powstały.

Część eksperymentalna zawiera opis przeprowadzonych eksperymentów oraz charakterystykę spektroskopową zsyntetyzowanych związków. Swoistym uzupełnieniem tej części jest wykaz widm NMR, które są czytelnie opisane niezależnie od tego z jakiej techniki

korzystał Autor. Należy podkreślić, że Pan mgr Klarek bardzo biegle posługuje się zawansowanymi technikami NMR, jak również chętnie korzysta z metod obliczeniowych w celu wyjaśnienia obserwowanych zjawisk.

Oceniając formalną stronę pracy stwierdzam, że praca napisana jest poprawnym językiem. Doktorant dobrze posługuje się terminologią fachową, choć niektóre określenia czy sformułowania budzą moje wątpliwości, jak np. zapożyczone z języka angielskiego „spoty”. W pracy znalazłam także trochę błędów edytorskich, które pojawiają się już w spisie treści (nieuzasadnione podkreślenia). Do takich błędów należy również zaliczyć:

- 1) Niewielki błąd w tytule podrozdziału 1.4.2,
- 2) Odniesienie się do „podrozdziału X” na stronie 46,
- 3) Niekonsekwencje w tekście str 55 i na schemacie 1.76, (wydajność na schemacie różni się od tej wskazanej w tekście),
- 4) Strona 55 schemat 1.77, w tekście powyżej powinno być wytworzenia 1-winylo-2-fosfonoazyrydyn 1.209, a jest 1.208,
- 5) Niewykasowany tekst roboczy w nawiasie na stronie 70,
- 6) Błąd w numerze związku pod schematem 2.13 str. 111, powinno być *rac*-2.25a,b,
- 7) Błędny tytuł rozdziału 2.12 str. 123,
- 8) Błędnie opisane warunki reakcji, Tabela 2.7 str.133, i inne...

Podsumowując, Pan mgr Mateusz Klarek wykazał się dużą wiedzą i kreatywnością przy planowaniu i realizacji opisanych eksperymentów, co doprowadziło do otrzymania ciekawych i oryginalnych wyników. Zamieszczone w recenzji uwagi i zastrzeżenia mają charakter formalny lub polemiczny i nie mają wpływu na moją bardzo wysoką ocenę niniejszej pracy. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana mgr Mateusza Klarka spełnia ustawowe i zwyczajowe wymogi stawiane pracom doktorskim. W związku z powyższym wnoszę o dopuszczenie Pana mgr Mateusza Klarka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.