



Prof. Łukasz Berlicki
Katedra Chemii Bioorganicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wroclaw
lukasz.berlicki@pwr.edu.pl

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Mateusza Klarka, pt.: ” Synteza i transformacje halogenowanych pochodnych estrów kwasów β -imino oraz β -aminofosfonowych”

Pan mgr Mateusz Klarek zrealizował pracę doktorską pod opieką dr hab. Magdaleny Rapp w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu. Celem pracy było opracowanie syntezy azyrydynofosfonianów i charakterystyka ich możliwych przekształceń.

Tematyka doktoratu bardzo dobrze wpisuje się w nowoczesne trendy syntetycznej chemii fosforoorganicznej. Przekształcanie związków z grupy fosfonianów w nietrywialne pochodne jest zadaniem ambitnym i wartościowym zarówno z punktu widzenia badań podstawowych jak i możliwych zastosowań nowych związków. W szczególności, poszerzenie potencjału metodologii syntetycznych o reakcje prowadzące do nowych związków fosforoorganicznych jest ważne z powodu wielokrotnie potwierdzonego potencjału tej grupy związków w konstrukcji cząsteczek o aktywności biologicznej. Dlatego też podjęcie zadań badawczych przez mgr. Mateusza Klarka opisanych w dyskutowanej rozprawie doktorskiej jest w pełni uzasadnione merytorycznie.

Rozprawa doktorska Pana mgr. Mateusza Klarka jest bardzo obszerna i obejmuje 328 stron (w tym 93 strony z widmami NMR otrzymanych związków). Układ pracy jest klasyczny i zawiera wstęp (78 stron), cele pracy (2 strony), wyniki i dyskusję (84 strony), wnioski (3

strony), część eksperymentalną (39 stron) oraz 146 referencji do literatury. Rozprawa jest napisana poprawnym językiem i na odpowiednim dla prac naukowych poziomie szczegółowości w opisie i dyskusji eksperymentów. Rozprawa doktorska jest także bardzo dobrze przygotowana pod względem edytorskim. W wielu miejscach odpowiednie użycie kolorów znacząco ułatwia zrozumienie przedstawionych zagadnień. Niewielkie zastrzeżenia może budzić rozmycie wzorów chemicznych i użycie dwóch schematów kolorowania tabel. W sposób nieprzekonywujący pod względem edytorskim (i niepotrzebnym pod względem merytorycznym) przedstawiono przypisanie nukleofila w warunkach reakcji na schematach 2.16-18, np. $\text{Nu} = \text{CH}_3\text{NH}_3\text{Cl}$, gdzie na zielono pokolorowano Nu i CH_3NH . Natomiast w podpisie do schematu 2.25 brakuje opisu warunków reakcji. Jednakże wskazane problemy edytorskie na zakłócają odbioru całości pracy. Z drugiej strony chciałbym pochwalić Autora pracy za zilustrowanie analizy wielu problemów badawczych odpowiednio opisanymi widmami NMR a także za zamieszczenie wszystkich widm w suplemencie doktoratu.

We wstępie opisano aktualny stan wiedzy w zakresie syntezy związków będących przedmiotem dyskutowanej pracy doktorskiej. W szczególności przedstawiono przegląd reakcji prowadzących do halogenowanych imin i azyrydyn oraz reaktywność tych produktów. Warto podkreślić, że przedstawiony przegląd literatury jest rzetelny i wyczerpujący. Natomiast, w kontekście wyników przedstawionych w niniejszej pracy doktorskiej, rozbudowany podrozdział wstępu dotyczący aktywności biologicznej aminofosfonianów (19 stron) nie jest potrzebny. Praca w całości skupiała się na chemii organicznej i żaden z jej celów nie dotyczył opracowania związków o aktywności biologicznej.

Na początku drugiej części pracy szczegółowo zdefiniowano cele pracy. Przedstawione w takiej formie cele szczegółowe odpowiadają bezpośrednio poszczególnym podrozdziałom wyników, jednakże brakuje głównego, nadrzędnego celu tej pracy.

Część rozprawy dotycząca wyników i ich dyskusji jest podzielona na podrozdziały odpowiadające poszczególnym przekształceniom chemicznym lub szczegółowym analizom powstałych produktów. Opisywane reakcje są optymalizowane z odpowiednią starannością a otrzymywane produkty przekonująco charakteryzowane, głównie z zastosowaniem spektroskopii NMR. Stosowane widma ^1H , ^{13}C , ^{19}F i ^{31}P NMR oraz korelacje pomiędzy nimi (w tym sprzężenia heteroatomowe) są bardzo skutecznym narzędziem dla analizy badanej grupy związków chemicznych. Przy wybranych problemach zastosowano także dwuwymiarowe widma NMR lub obliczenia metodą DFT.

Pierwsza przedstawiona seria reakcji chemicznych obejmuje przekształcenie β -ketofosfonianu do iminofosfonianu, następnie halogenowanie i redukcję prowadzącą do β -

aminofosfonianów, które następnie cyklizowano do odpowiednich azyrydono-2-fosfonianów. Jedną z głównych trudności przedstawionych transformacji była kontrola składu stereoizomerycznego powstających produktów. Pomimo optymalizacji warunków reakcji, nie udało się opracować przekształceń w pełni stereoselektywnych w tej ścieżce reakcji. Jednakże zaproponowano ciekawą metodę otrzymania stereoizomerycznie czystego *cis*-azyrydynofosfonianu oraz fluorowanego *trans*-azyrydynofosfonianu o wysokiej czystości (dr 1:0.05) wykorzystując jednoetapowe przekształcenie łączące redukcję i cyklizację.

Otrzymano także dibromo-iminofosfoniany, których redukcja doprowadziła do otrzymania odpowiednich β -aminofosfonianów z wysoką diastereoselektywnością. Podjęto także próby cyklizacji dibromo- β -aminofosfonianu do bromoazyrydynofosfonianu, jednakże docelowy związek okazał się być relatywnie niestabilny.

Kolejną bardzo ciekawą ścieżką reakcji opisaną w rozprawie była substytucja atomu bromu w β -iminofosfonianie z zastosowaniem NaN_3 i dalsza redukcja powstałego azydku do diaminofosfonianu. Co ciekawe, w ostatniej reakcji powstawał tylko jeden stereoizomer produktu. Niestety sukces ten nie przełożył się na wyizolowanie czystego związku końcowego ze względu na jego niestabilność w warunkach chromatografii na żelu krzemionkowym. Czy zablokowanie grupy α -aminowej karbaminianową grupą protekcyjną (np. Boc lub Cbz) mogłoby zwiększyć stabilność produktu i umożliwić jego oczyszczanie?

Ciekawym wątkiem zasygnalizowanym jedynie w dyskutowanej rozprawie jest otrzymanie dipeptydów β -aminofosfonianów. Usunięcie grupy zabezpieczającej α -metylobenzylowej okazało się początkowo trudne ze względu na brak oczekiwanych produktów przy zastosowaniu standardowej procedury hydrogenolizy. Jednakże użycie azotanu cerowo-amonowego zakończyło się sukcesem. Używając odblokowanego β -aminofosfonianu, Doktorant potwierdził możliwość otrzymania dipeptydów przeprowadzając reakcję testową z Boc-izoleucyną ale nie rozwinął tej części projektu. Jakie są perspektywy tej dla tej grupy pochodnych?

W kolejnej części badań podjęto próby substytucji atomu bromu w odblokowanym β -aminofosfonianie, które jednak zakończyły się niepowodzeniem. Natomiast otrzymano monoester tego fosfonianu, który udało się wykrystalizować i rozwiązać strukturę krystaliczną.

Część eksperymentalna recenzowanej rozprawy jest przygotowana bardzo starannie. Procedury syntetyczne są opisane w sposób umożliwiający ich powtórzenie a każdy nowy związek scharakteryzowano z zastosowaniem ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR oraz MS.

Poza pytaniami zawartymi już w niniejsze recenzji proszę Doktoranta o odpowiedź na poniższe pytania w czasie obrony pracy doktorskiej:

1. Jakie pochodne (lub sole) można by wykorzystać do oczyszczania poszczególnych stereoizomerów analizowanych związków z zastosowaniem krystalizacji?
2. Jakie dalsze przekształcenia otrzymanych pochodnych mogłyby doprowadzić do bardziej rozbudowanych strukturalnie związków?
3. Jaka może być rola atomu fluoru obecnego w strukturach badanych związków w kontekście potencjalnej aktywności biologicznej?
4. Jakie według Autora niniejszej pracy doktorskiej jest najważniejsze dokonanie w niej opisane, które potencjalnie może mieć wpływ na ten obszar badawczy?

Powyższe zagadnienia bardzo proszę potraktować jako załączek dyskusji nad rozprawą doktorską. Nie stanowią one zarzutów do wyników opisanych w dyskutowanej pracy.

Podsumowując, bardzo wysoko oceniam rozprawę doktorską Pana mgr. Mateusza Klarka. Doktorant wykonał ogromną pracę eksperymentalną, wyniki zostały dobrze przeanalizowane i następnie skrupulatnie opisane w dyskutowanej rozprawie. Niewątpliwie zadania badawcze podjęte przez mgr. Klarka były trudne, czego dowodzi duża liczba niepowodzeń i nieoczekiwanych wyników. Pomimo tego, Doktorant uzyskał wiele wartościowych wyników i opracował syntezę wielofunkcyjnych związków fosforoorganicznych.

W związku z powyższym, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana mgr. Mateusza Klarka spełnia ustawowe (ustawa z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz. U. 2017 poz.1789 z późn. zm.) i zwyczajowe wymogi stawiane pracom doktorskim. W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pana mgr. Mateusza Klarka do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Zula Babik