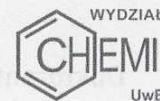




UNIwersytet w Białymstoku

WYDZIAŁ CHEMII



dr hab. Izabella Jastrzębska, prof. UWB

15-245 Białystok, ul. Ciołkowskiego 1K, ☎ (0-85) 7388127; e-mail: i.jastrzebska@uwb.edu.pl

Białystok, 27.08.2024 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgra Mateusza Kowalczyka zatytułowanej „*Nowe zastosowania D-A cyklopropanów w syntezach heterocykli siarkowych oraz innych związków siarkoorganicznych*” przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. Grzegorza Mlostonia.

Recenzja została sporządzona w odpowiedzi na pismo Pani Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, prof. dr hab. Sławomiry Skrzypek z dnia 26 czerwca 2024 w związku z prowadzeniem przewodu doktorskiego mgr. Mateusza Kowalczyka.

Wstęp

Istotnym elementem współczesnej syntezy organicznej są nie tylko badania metodologiczne prowadzące m. in. do opracowania wydajniejszych procedur znanych, jak i nowych związków organicznych, ale przede wszystkim, charakteryzujących się oczekiwanymi z punktu widzenia ich potencjalnego wykorzystania właściwościami fizykochemicznymi, czy też, jako bloki budulcowe do syntezy bardziej skomplikowanych struktur chemicznych i/lub określoną aktywnością biologiczną. Warto zauważyć, że wyniki przedstawione w przesłanej do recenzji pracy doktorskiej mgr. Kowalczyka, wpisują się w ten kierunek badań.

Cyklopropany typu donor-akceptor (D-A) są dogodnymi substratami w syntezie związków karbo- i heterocyklicznych, jak również, ważnymi narzędziami do syntezy złożonych układów wielofunkcyjnych. Cząsteczka D-A cyklopropanu zawiera grupy akceptorowe i donorowe w pozycjach wicynalnych pierścienia trójczłonowego. Takie ustawienie podstawników o przeciwstawnych wymaganiach elektronowych polaryzuje wiązanie C-C, ułatwiając jego rozerwanie w obecności kwasu Lewisa, działającego jako aktywator. W konsekwencji, tego typu układ implikuje wiele możliwości uzyskania szeregu pochodnych heteroorganicznych. Tak jak to zaznaczono w tytule rozprawy,

Doktorant sprawdził reaktywność D-A cyklopropanów, będących między innymi, przedmiotem zainteresowania w ostatnich latach w pracach prowadzonych w zespole promotora, prof. dr hab. Grzegorza Mlostonia. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi według mnie, znaczący wkład w chemię D-A cyklopropanów.

Ocena redakcyjnej strony pracy

Dysertacja mgr. Mateusza Kowalczyka to liczące 167 stron opracowanie edytorskie, przygotowane z dużą starannością, napisane poprawnym językiem. Podstawowymi merytorycznymi rozdziałami jest *Część literaturowa* (37 stron) oraz *Opis badań własnych* (28 stron) omawiający wyniki pracy badawczej, które zostały przedstawione w pięciu artykułach oryginalnych oraz jednym, będącym w trakcie recenzji. Artykuły naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej, zostały opublikowane w latach 2020-2024 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Eur. J. Org. Chem.* (dwa artykuły), *Materials*, *J. Nat. Prod.* oraz w *Molecules*. Po *Części eksperymentalnej do wyników nieopublikowanych*, znajduje się półtorastronicowe *Podsumowanie*. Ten podstawowy fragment ocenianego opracowania, uzupełniany jest przez:

- a) streszczenie w języku polskim i angielskim,
- b) listą skrótów i symboli,
- c) zestawienie dorobku naukowego Doktoranta, w tym: lista publikacji wchodząca w skład rozprawy, publikacja dodatkowa (niewchodząca w zakres dysertacji), lista konferencji krajowych oraz międzynarodowych, informacja o grantie Beethoven-2, w którym Doktorant uczestniczył,
- d) bibliografię, zawierającą 75 pozycji literaturowych,
- e) kopie artykułów, będących przedmiotem rozprawy doktorskiej, oraz
- f) oświadczenia współautorów tychże publikacji.

Ocena merytoryczna

W *Części literaturowej*, Doktorant zapoznaje czytelnika z podstawowymi informacjami dotyczącym chemii donor-akceptor cyklopropanów oraz ich reaktywności w stosunku do związków siarkoorganicznych. Następnie omawia strukturę, właściwości, reaktywność i wybrane metody syntezy imidazolo-2-tionów oraz tetrazolo-5-tionów. Krótko, przedstawia zagadnienie odnoszące się do tioketenów i tropotyonu. *Część literaturowa* pracy bardzo dobrze wprowadza czytelnika w zagadnienia związane

rozprawy doktorskiej. Odnośniki literaturowe są starannie dobrane, a zamieszczony przegląd literatury świadczy o tym, że Doktorant wnikliwie zapoznał się z piśmiennictwem dotyczącym tematyki prezentowanej w dysertacji i posiada dużą wiedzę w tym zakresie. Autorowi nie udało się uniknąć literówek, błędów interpunkcyjnych oraz błędów stylistycznych, w tym miejscu wymieniam kilka z nich: „gałęzie medycyny” (str. 19), „uboczne utworzenie dwóch cząsteczek etanolu” (str. 29), „mogą reagować konkurencyjnie” (str. 39), „w rozszerzeniu badań” (str. 54), „krystalizacja (...) dostarczyła monokryształy” (str. 56), „etapowy mechanizm” (str. 58). Nagminnie pojawiającym się błędem jest pozostawianie tzw. sierot (w szczególności: „w” i „z”) na końcu wiersza.

W pierwszym fragmencie opisu wyników badań własnych (p. 3.1.1), Doktorant omawia wyniki przedyskutowane w *Eur. J. Org. Chem.* 27, 6250-6253 z 2021 roku. Ich przedmiotem było sprawdzenie reaktywności D-A cyklopropanów z 1-izopropyl-1-*tert*-butylotioketenem oraz innych, bardziej zatłoczonych tioketenów w obecności trifluorometanosulfonianu skandu(III), jako kwasu Lewisa. Stwierdzono, że (3+2)-cykloaddycje tioketenów zachodzą jedynie z udziałem wiązania C=S (całkowita chemoselektywność). W wyniku reakcji 1-izopropyl-1-*tert*-butylotioketenu, otrzymano mieszaninę izomeryczną względem konfiguracji półcyklicznego wiązania podwójnego w przybliżeniu z czterokrotną przewagą izomeru *Z* do *E*. W dysertacji, przedstawiono prawdopodobny mechanizm cykloaddycji tioketenów. W opisie części eksperymentalnej nie znalazłam informacji, jak długi był czas reakcji cykloaddycji. Proszę o komentarz dotyczący tej kwestii.

W kolejnym podrozdziale rozprawy doktorskiej (p. 3.1.2), zostały przedstawione rezultaty reaktywności cyklohepta-2,4,6-trieno-1-tionu (tropotionu) z cyklopropanami donorowo-akceptorowymi. Również w tym przypadku zastosowano triflat skandu(III). Wyniki przedstawiono w *Eur. J. Org. Chem.* w 2024, vol. 27., e202301182 (5 stron). Zaobserwowano, że tropotion łatwo ulega cykloaddycji wyższego rzędu (8+3) z 2-arylocyklopropano-1,1-dikarboksylanami dimetylu. Reakcje te zachodzą stereoselektywnie i prowadzą do diastereomerów z orientacją *cis* atomów wodoru w pozycjach C-2 i C-5, dając bicykliczne pochodne tiopiranu. Na stronie 55., Doktorant napisał: „następnego dnia w teście TLC nie wykryto wyjściowego **1Aa** (...)”. Czy to znaczy, że reakcja wymaga 24 godzin? Czy monitorowano przebieg reakcji? Niektóre

z otrzymanych tiopiranów utleniono za pomocą MCPBA ze stosunkowo niskimi wydajnościami. Proszę o komentarz dotyczący rezultatów ww. utleniania.

Podrozdział 3.1.3, omawia reaktywność D-A cyklopropanów ze związkami enolizującymi: merkptoazolami oraz tionami, pochodnymi sześciocłonowych heterocyklicznych związków azotowych. To właśnie tym procesom poświęcony jest artykuł będący obecnie na etapie recenzji i część eksperymentalna (rozdział 4.). W wyniku reakcji 5-merkptotetrazoli, Doktorant otrzymał bogatą serię S-alkilowanych pochodnych (S-insercja) w porównaniu z produktami N-insercji, które powstawały, albo z bardzo małą wydajnością, albo nie były obserwowane. W przypadku enolizujących imidazolo-2-tionów **11a-h**, uzyskano jedynie produkty S-insercji. Zaproponowano mechanizm otwarcia cyklopropanów (Schemat 52) oraz przegrupowania sulfanów **9** do N-alkilowanych analogów tetrazoli **10** (Schemat 54). Stwierdzono, że również sześciocłonowe tiony azacykliczne, dały w efekcie produkty S-insercji. Podsumowując, udowodniono, że enolizujące tiony azaheterocykliczne reagują z D-A cyklopropanami w obecności kwasu Lewisa dając S-alkilowane pochodne kwasu 3-merkptomalonowego. W tej części opisu badań, Autor użył niefortunnych stwierdzeń, np. „chromatografia doprowadziła do rozdzielenia czystej próbki” (str. 58), „absorpcje dwóch nierównocennych grup estrowych” (opis dotyczący widm ^{13}C NMR; str. 58), „produkt mniejszościowy” (str. 60). Zastanawia mnie niefrasobliwy stosunek do „precyzowania” czasu przeprowadzonych procesów: „Po określonym czasie rozpuszczalnik odparowano.” (str. 82, 91, 95 i 98). „Określonym” to znaczy jakim? Abstrahując od powyższych uwag, uważam rezultaty dotyczące enolizujących substratów, za znaczące w chemii D-A cyklopropanów.

Opis trzech artykułów będących przedmiotem rozprawy, zawarty w rozdziale 3.2, dotyczy syntezy oraz badań aktywności biologicznej analogów lepidilin (alkaloidy imidazoliowe). Wyniki opisane w *Materials* w 2020 roku, vol. 13., 4190 (16 stron), przedstawiają metodologię otrzymywania alkoksy-analogów lepidyliny A i C. Uzyskane wybrane bromki imidazoliowe **30C** poddano testom w kierunku ich działania cytotoksycznego przez zespół prof. Anny Janeckiej z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W podpisie pod Schematem 56. (str. 75), bromki **30C**, błędnie opisane są jako bromki **27C**. Niektóre z bromków imidazoliowych poddano reakcji z elementarną siarką, otrzymując w efekcie nową grupę tionów. Do syntezy 4,5-difenyłowych pochodnych lepidyliny A i D (*J. of Nat. Prod.* 2021, 84, 3071-3079), zastosowano promieniowanie

mikrofalowe. Również ta rodzina związków, została sprawdzona pod kątem ich aktywności cytotoksycznej pod kierownictwem prof. A. Janeckiej. Analogicznie, jak w przypadku bromków **30C**, wykonano usiarczanie do imidazolo-2-tionów. W przypadku otrzymanych fluorowanych analogów lepidyliny A i C (*Molecules* 2022, 27, 3524), dokonano oceny ich właściwości nie tylko przeciwnowotworowych, ale również, przeciwwirusowych. Wprawdzie, jak napisał Doktorant, uzyskane fluorowane sole imidazoliowe **35h-j** i **30Ba-g**, są „prekursorami nieenolizujących imidazolo-2-tionów” (str. 78), tego typu tionów nie zsyntezowano. Inne otrzymane imidazolo-2-tiony **32**, poddano próbom reakcji z 2-fenylocyklopropano-1,1-dikarboksylanami dimetylu w obecności trifluorometanosulfonianu skandu(III), jako kwasu Lewisa. Nie zaobserwowano oczekiwanych produktów **36**. Komentarza wymaga pewien zamęt w numeracji związków, ze względu na fakt, iż jest to uciążliwe podczas śledzenia toku wyvodu. Np. na Schemacie 56 (str. 75) bromki imidazoliowe posiadają numerację **30C**, na dalszej stronie – 79, są sole **30B**, związek **30Aa** pojawia się nagle.

Niezależnie od wątpliwości przedstawionych powyżej, pragnę podkreślić, że przedstawioną do recenzji pracę doktorską pana Mateusza Kowalczyka oceniam pozytywnie. Dysertacja zawiera obszerny materiał doświadczalny, a zakres wykonanej pracy eksperymentalnej, wymagał wiedzy teoretycznej i umiejętności manualnych. Przedstawiona tematyka zawiera wiele elementów nowości naukowej.

Po lekturze rozprawy oraz przedstawionych w autoreferacie celów i zagadnień badawczych stwierdzam, że zostały one zrealizowane i są zgodne z przedstawionymi wynikami badań.

Wniosek końcowy

Podsumowując, badania, jakie wykonał mgr Mateusz Kowalczyk w ramach pracy zatytułowanej „*Nowe zastosowania D-A cyklopropanów w syntezach heterocykli siarkowych oraz innych związków siarkoorganicznych*” zakresem stosowanych metod i otrzymanych wyników, a także sposobem dokumentacji wyników odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim i tym samym, spełnia wymagania określone art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018, poz. 1668 i późniejsze zmiany).

W związku z powyższym, wnioskuję do Pani Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, prof. dr hab. Sławomiry Skrzypek o dopuszczenie pana Mateusza Kowalczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.