

dr hab. Jacek Wojaczyński  
Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego  
ul. Fryderyka Joliot-Curie 14  
50 383 Wrocław  
jacek.wojaczynski@uwr.edu.pl

Wrocław, 11 sierpnia 2024 r.

**Recenzja pracy doktorskiej mgr. Mariusza Rosy,  
z tytułem „Reakcje nukleofilowej substytucji aromatycznej w syntezie  
wybranych hybryd porfiryńowych”, wykonanej na Wydziale Chemicznym  
Politechniki Warszawskiej**

Choć porfiryńy zaliczane są do związków aromatycznych i szeroko dyskutuje się strukturę elektronową tej klasy związków, jak również szerszej kategorii połączeń – porfiryńoidów, to jednak stosunkowo mało prac powstałych w ostatnim okresie poświęconych jest zachowaniu tych makrocykli w reakcjach chemicznych typowych dla prostszych układów aromatycznych. Komplikuje ją dodatkowo fakt, że typowo chemicy dysponują stosunkowo łatwo dostępnymi syntetycznie pochodnymi tetraaryłowymi, co wprowadza do cząsteczki cztery dodatkowe pierścienie stanowiące pewnego rodzaju konkurencję dla makropierścienia i ograniczające do niego dostęp. Recenzowana rozprawa doktorska, gromadząca wyniki badań wykonanych przez mgr. Mariusza Rosę w Katedrze Chemii Organicznej Politechniki Warszawskiej pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Stanisława Ostrowskiego, poświęcona jest reakjom nukleofilowej substytucji aromatycznej właśnie w tetraaryloporfiryńach, prowadzącym do układów hybrydowych o potencjalnej aktywności biologicznej – pochodnych furoksanowych i cukrowych.

Rozprawa ma postać jednolitego dokumentu o objętości 140 stron i typowym układzie treści: wprowadzenie i cel pracy poprzedzają część literaturową, po której następuje opis badań własnych wraz z podsumowaniem, część eksperymentalna oraz bibliografia (nieujęta zresztą w spisie treści). Całość uzupełniają dwujęzyczne streszczenia oraz spis skrótów, podanych prawdopodobnie w kolejności pojawiania się w tekście.

Zasadniczą część rozprawy rozpoczyna przedstawienie zamierzeń Autora, który jako cel syntetyczny obrał otrzymanie serii połączeń hybrydowych, złożonych z tetraaryloporfiryń lub ich kompleksów oraz skondensowanego układu furoksanowego lub dołączonego kowalencyjnie monosacharydu. Z treści rozprawy i podsumowania wynika ponadto, że celem dodatkowym było wstępne określenie aktywności biologicznej otrzymanych połączeń. Głównym narzędziem miała być reakcja aromatycznego podstawienia nukleofilowego, prowadzona albo bezpośrednio w pozycjach pirolowych makrocyklu, albo z udziałem podstawników aryłowych.

Że jest na tym polu coś jeszcze do zrobienia, wynika wyraźnie z dwudziestopięciostronicowego wstępu literaturowego. Podkreślam jego rozmiary, które po części są rezultatem przyjętego zakresu tematycznego, a w konsekwencji faktu, że prac dotyczących aromatycznego podstawienia nukleofilowego w porfiryńach jest stosunkowo niewiele. Tematyka ta wydaje się niedoceniana. Mam wrażenie, że niektórzy badacze stosujący grupy perfluorofenyłowe w porfiryńoidach nie zdają sobie sprawy z tej możliwej reaktywności podstawników aryłowych. Doktorant w sposób rzeczowy omawia poszczególne publikacje,

zwracając uwagę również na sytuacje, w których reakcja typu  $S_NAr$  stanowiła proces uboczny, nieplanowany. Spodobały mi się odautorskie komentarze, wstęp nie stanowi bowiem jedynie suchego opisu zgromadzonych danych literaturowych, ale ich krytyczną analizę. To wymaga już pewnej dojrzałości i dobrej orientacji w prezentowanej tematyce. Myślę natomiast, że część teoretyczną można było rozbudować, na przykład o fragment dotyczący znanych hybryd porfiryńowo-cukrowych. Warto też było choć napomknąć o innych, bardziej powszechnie stosowanych typach reakcji prowadzących do modyfikacji układu porfiryńowego, notabene Autor sam z nich korzystał, przygotowując substraty do reakcji  $S_NAr$ .

Znacznie już obszerniejsza, zasadnicza część rozprawy stanowi opis własnych osiągnięć mgr. Mariusza Rosy znajdujemy to opisy zarówno skutecznych prób syntetycznych, jak i eksperymentów mniej udanych, z których Autor wyciągał wnioski, odpowiednio modyfikując warunki reakcji lub zarzucając nierokujące dobrze kierunki badań. Dzięki temu możliwe było otrzymanie szeregu układów hybrydowych, w których fragment furoksanowy lub cukrowy (od jednego do czterech) przyłączony został do podstawników *mezo*-arylowych; próby wprowadzenia furoksanu w pozycjach pirolowych nie powiodły się. Obiecująco wypadły wstępne testy, wskazujące na brak cytotoksyczności wybranych pochodnych bez naświetlania przy jednoczesnej tendencji do ich gromadzenia się w badanych komórkach nowotworowych. W krótkim podsumowaniu swoich badań Doktorant podkreśla pokonanie trudności eksperymentalnych i opracowanie skutecznych metod syntezy szeregu diad (*de facto* również triad, tetrad i pentad), którą w przyszłości można prowadzić na większą skalę i rozszerzać na innego rodzaju połączenia. Można zatem uznać, że osiągnięty został podstawowy cel badawczy założony w rozprawie.

W bardzo obszernej, bo liczącej niemal 50 stron części eksperymentalnej znalazł się szczegółowy opis procedur syntetycznych oraz pełna charakterystyka otrzymanych związków (NMR, UV-vis, spektrometria mas, w tym HRMS). Widać dużą dbałość o to, żeby można było w razie potrzeby odtworzyć eksperyment i zidentyfikować otrzymane związki. Zabrakło jedynie opisu badań aktywności biologicznej i informacji o tym, gdzie były prowadzone. Kończący opracowanie spis literatury zawiera 98 odnośników, co odzwierciedla wspomnianą już niewielką liczbę publikacji dotyczących przedmiotu pracy.

Rozprawa doktorska mgr. Mariusza Rosy napisana jest generalnie poprawnym językiem naukowym. Narracja w opisie badań własnych prowadzona jest nie całkiem konsekwentnie, częściej Autor pisze w pierwszej osobie („przeprowadziłem”, „otrzymałem” itd.), co mnie osobiście bardziej odpowiada, w innych fragmentach stosuje formy bezosobowe („prowadzono”, „użyto”). Niezręcznych sformułowań nie napotkałem zbyt wielu, choć pojawiły się pleonazmy: „potencjalnie możliwe” (wystarczyłoby „możliwe”) czy „najbardziej optymalna/optymalne” (optymalny to już najlepszy, nie da się tego stopniować). Unikałbym też sformułowań, że substrat reaguje „gorzej” lub „słabiej” albo jest „Słabszym rozpuszczalnikiem”. W części zdań złożonych zabrakło przecinków. W opisie stężonego  $HNO_3$  gęstość została podana z pominięciem jednostki (str. 45, 46). Praca została przygotowana starannie pod względem edytorskim, zastrzeżeń nie budzi też strona graficzna, w zasadzie sprowadzająca się do rysunków struktur i schematów przekształceń. Dość oszczędnie Autor używał koloru, w praktyce ogranicza się on do dwóch rysunków i dwóch tabel. Zastosowanie go w sposób podobny do tego z Rysunku 6 ułatwiłoby czytelnikowi śledzenie zmian zachodzących podczas reakcji, ale schematy są wystarczająco czytelne i bez tego.

Lektura rozprawy doktorskiej mgr. Mariusza Rosy wskazuje niezbicie, że jej Autor posiadał odpowiednią wiedzę teoretyczną z zakresu chemii organicznej, z elementami chemii koordynacyjnej i spektroskopii. Wykazał się również umiejętnościami niezbędnymi do racjonalnego planowania syntez, ich prowadzenia, wyodrębniania i oczyszczania produktów oraz ich podstawowej charakterystyki fizykochemicznej. Warta podkreślenia jest wytrwałość

w dążeniu do osiągnięcia zamierzonych celów syntetycznych, na przykład poprzez odpowiednie modyfikacje warunków. W efekcie Doktorant otrzymał i scharakteryzował – jeśli dobrze policzyłem – 55 nowych, nieopisanych wcześniej porfiryn i metaloporfiryn oraz powtórzył syntezę wielu innych, używanych jako substraty w reakcji  $S_NAr$ . W sposób twórczy wykorzystał ten typ reakcji, dotychczas stosunkowo mało eksplorowanej w chemii porfiryn. Rozprawa sprawia wrażenie niezbyt obszernej, ale to tylko pozór, bo ilość uzyskanych wyników jest naprawdę spora. Czasem może przydałby się bardziej rozbudowany komentarz, aczkolwiek w przypadku wyników opublikowanych można sięgnąć do odpowiednich artykułów. O parę kwestii chciałbym jednak zapytać Doktoranta:

- Zabrakło mi porównania opisywanej metody otrzymywania cukrowych pochodnych porfiryn z innymi, znanymi z literatury (przegląd na ich temat ukazał się w *Chemical Reviews* w 2015 roku: *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10261.). Czy wyróżnia się podejście przedstawione w rozprawie na tle innych?
- Czy istnieją, zdaniem Autora, jakiegokolwiek zalety stosowania w syntezach porfiryńowych kompleksów magnezu, które niełatwo otrzymać i wydzielić, gdyż stosunkowo łatwo ulegają demetalacji?
- Wprawdzie to poboczny wątek pracy, ale odkąd zacząłem zajmować się porfirynami, pracując z pochodnymi monopodstawionymi w pozycjach pirolowych, intrygowało mnie, czy w przypadku tak dużych układów aromatycznych da się określić reguły rządzące kierunkiem i reaktywnością, podobne do znanych dobrze dla pochodnych benzenu w procesach substytucji elektrofilowej. Jak jedno podstawienie w pierścieniu pirolowym wpływa na kolejne? Czy analiza wydajności produktów reakcji dinitrowania, poza oczywistym wpływem na pozycję w tym samym pierścieniu pirolowym (nie obserwowano produktu 2,3-dipodstawionego) prowadzi do jakichś wniosków tego typu? Na ile ta synteza jest powtarzalna?
- Pozostając przy nitrowaniu, zastanawiająca jest bardzo duża regioselektywność reakcji opisanych w rozdziałach 3.2.2. i 3.2.5. Głównym czynnikiem decydującym o miejscu podstawienia (makropierścien lub podstawniki aryłowe) jest jon metalu, ale czy rzeczywiście nie obserwuje się w ogóle produktów podstawionych w innych pozycjach (również w innych pozycjach podstawników aryłowych)?

Powyższe pytania wynikają głównie z chęci zaspokojenia mojej ciekawości pobudzonej lekturą i nie wpływają na pozytywną ocenę rozprawy.

Mgr Mariusz Rosa jest współautorem czterech publikacji, które ukazały się w latach 2019-2023 w czasopismach *Molecules*, *International Journal of Molecular Sciences* (MDPI), *ChemistrySelect* (Wiley) oraz *Current Organic Chemistry* (Bentham). Z załączonego do pracy doktorskiej wykazu wynika, że odpowiadał w nich głównie za część syntetyczną, ale w drugiej z nich – również za opracowanie koncepcji badań. Zapewne ich wyniki były także prezentowane na konferencjach naukowych, ale takiej informacji nie Autor nie podał. Dorobek naukowy Doktoranta na tym etapie rozwoju naukowego można uznać za rozsądny, a przypuszczalnie część materiału pracy doktorskiej, która nie znalazła się we wspomnianych artykułach, zostanie również w najbliższym czasie opublikowana.

Podsumowując swoją recenzję mogę z pełnym przekonaniem stwierdzić, że oceniane opracowanie spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Tym samym składam wniosek o dopuszczenie mgr. Mariusza Rosy do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

