

Dr hab. Michał Fedoryński

Warszawa, 12 sierpnia 2025

Politechnika Warszawska

Wydział Chemiczny

Recenzja rozprawy doktorskiej pana Ahmada Makkawi

„Computer-Assisted Discovery Of Unprecedented One-Pot Reactions And Functional Analogs”

Zacznę od historii. Na początku 2020 r. miałem przyjemność recenzować pracę doktorską pana Tomasza Klucznika, w której przedstawił swój wkład w tworzenie komputerowego programu *Chematica* (eksperckiej bazy danych łączącej reguły reakcji chemicznych z planami syntez organicznych) oraz na wybranych przykładach sprawdził w laboratorium poprawność sugerowanych przez ten program rozwiązań. Ocenilem tę pracę bardzo wysoko, aczkolwiek w kilku przypadkach zasugerowałem, kierując się wyłącznie intuicją chemiczną (nie byłem i nie jestem kompetentny ocenić kwestie związane z programowaniem komputerowym), inne niż proponowane przez *Chematicę* możliwości syntezy. Zrealizowana 6 lat później, przedstawiona do recenzji rozprawa pana Ahmada Makkawi, wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN pod kierunkiem profesora Bartosza Grzybowskiego, dowodzi, że w dziedzinie wspomaganego komputerowo planowania syntez organicznych dokonał się bardzo istotny postęp.

Autor posiłkuje się w swojej pracy oprogramowaniem *Allchemy*, w którego opracowaniu istotny udział ma profesor Grzybowski i jego zespół. To narzędzie obliczeniowe otwiera nowe możliwości zarówno w planowaniu syntez (m.in. projektuje nowe, wieloskładnikowe procesy „one-pot” – model/algorytm Mech), jak i projektowaniu analogów strukturalnych znanych substancji leczniczych. Ponownie podkreślę, że nie oceniam informatyczno-komputerowej części pracy, zawarte w niej stwierdzenia najczęściej przyjmuję na wiarę. Wiara ta jest mocno usprawiedliwiona tym, że prace grupy prof.

Grzybowski z tej dziedziny opublikowane są w czasopismach z najwyższej półki, a więc i kompetentnie recenzowane.

Doktorant słusznie stwierdza (str. 10), że „[oprogramowanie *Allchemy*] przyspiesza odkrywanie reakcji, ale nie eliminuje potrzeby praktycznej optymalizacji eksperymentalnej”. Przedstawił swoje wyniki w postaci napisanego po angielsku tekstu (437 str., plus oświadczenia współautorów), na który składają się wstęp literaturowy, komentarz autora i dwa wieloautorskie artykuły opublikowane w prestiżowych czasopismach *Nature Communications* (2024) i *Chemical Science* (2025). Komentarz dotyczy wyników autora, dołączone do tekstów publikacji bardzo obszerne supplementary materials obejmują wyniki doktoranta i pozostałych autorów. Oświadczenia doktoranta i współautorów jednoznacznie określają udział pana Ahmada Makkawi.

W liczącym 15 str. wstępie literaturowym doktorant przedstawił a) znaczenie reakcji wieloskładnikowych (multicomponent reactions, MCR) i jednonaczyniowych (one-pot) we współczesnej syntezie organicznej. Wyższość syntez MCR nad „liniowymi” przedstawił i przedyskutował na przykładach leku Prazinquantelu oraz porównując klasyczną wieloetapową syntezę tropinonu Willstättera z syntezą MCR Robinsona. Ten podrozdział skrótowo, ale klarownie porządkuje definicje reakcji multikomponentowych, kaskadowych i jednonaczyniowych oraz przedstawia ich zalety. Czyta się go z przyjemnością; b) projektowanie analogów leków z wykorzystaniem algorytmów chemii obliczeniowej; c) ewolucję wspomaganą komputerowo syntezę organiczną. Wstęp zawiera 53 odsyłacze, w znacznej części są to prace pochodzące z grupy prof. Grzybowskiego.

Pierwsza część rozprawy to fragment badań nad wieloskładnikowymi i jednonaczyniowymi reakcjami odkrytymi drogą badań komputerowych. Spośród wielu propozycji jednonaczyniowych procesów, wytypowanych przy zastosowaniu odpowiednich, jasno sprecyzowanych przez autora kryteriów, doktorant weryfikował reakcje z udziałem alkynów, butylolitu, azydohaloalkanów i 2,3-cykloheksen-1-onu.

Zbadał przebieg reakcji cykloheksenonu z szeregiem alkynów (fenyloacetylen, heks-1-yn, 1-(trimetylosililo)prop-1-yn), prowadzonej w obecności butylolitu w THF. Utworzony produkt addycji odpowiedniego karboanionu do grupy karbonylowej wstępował w reakcję z trifluorometylosulfonianem 2-azydoetylu lub 3-azydopropylu lub jodkiem *o*-(azydometylo)benzylu, tworząc odpowiednie produkty *O*-alkilowania, które w wyniku ogrzewania ulegały wewnątrzcząsteczkowej addycji 1,3-dipolarnej z utworzeniem odpowiednich spiroheterocykli azotowo-tlenowych, zawierających ugrupowanie triazolowe. W celu potwierdzenia mechanizmu opisanych procesów (kolejność wyżej wymienionych etapów) przeprowadził reakcje, w których wydzielał i identyfikował związki przejściowe. Badania te potwierdziły założony przebieg reakcji.

Podobny cykl reakcji z użyciem 1-(triizopropylosililo)prop-1-ynu, cykloheksenonu i jodku 2-azydobenzylu lub 2-(azydometylo)benzylu przeprowadził w mieszaninie rozpuszczalników THF/HMPA. Obserwował odmienny przebieg reakcji. Użycie HMPA spowodowało zgodnie z „przewidywaniem” komputera zmianę kierunku reakcji: pochodna litowa alkynu wstępowała w reakcję 1,4-addycji do wiązania podwójnego enonu (a nie addycji 1,2 do grupy karbonylowej), a utworzony anion adduktu ulegał alkilowaniu odpowiednią pochodną jodku benzylu. Jeśli dobrze zrozumiałem komputer przewidział taki przebieg reakcji, co potwierdziła następnie weryfikacja dokonana przez doktoranta. Chwała im obu! Wyłapywanie anionu przejściowo tworzącego się w procesie Michaela nie jest, o ile wiem, częstym przypadkiem (vide reakcja Baylisa-Hillmanna, w której jednak łapaczem karboanionu jest aktywny związek karbonylowy, a nie umiarkowanie aktywny chlorowcoalkan). Ostatni etap, cykloaddycja 1,3-dipolarna zachodziła podczas ogrzewania mieszaniny reakcyjnej w reaktorze mikrofalowym. Produkty – 8- lub 9-członowe heterocykle zawierające ugrupowanie triazolowe powstały z wydajnością odpowiednio 14% i 22%.

Czy użycie DMF zamiast droższego i toksycznego HMPA doprowadziłoby do podobnych rezultatów?

W drugiej części rozprawy pan Makkawi wykorzystał moduł *Analog* oprogramowana *Allchemy* do zaprojektowania, zweryfikowania w laboratorium, a także przetestowania analogów leków Ketoprofen



i Donepezil. Nie podejmuję się oceny ostatniego punktu wymienionych badań. Doktorant otrzymał siedem zaprojektowanych przez komputer analogów Ketoprofenu i pięć Donepezilu, tylko w jednym przypadku komputer pomylił się! W modyfikacjach struktury Ketoprofenu podstawowym substratem był kwas 2-(3-benzoilofenylo)octowy. Związek ten autor przeprowadził w ester metylowy, który następnie w reakcji z formaldehydem, prowadzonej w warunkach katalizy międzyfazowej (węglan potasu jako zasada, jodek tetrabutylamonowy jako katalizator) przekształcił w odpowiednią pochodną estru kwasu akrylowego, po zasadowej hydrolizie uzyskał kwas z sumaryczną wydajnością 28%. Otrzymał też alilową i metallilową pochodną kwasu 2-(3-benzoilofenylo)octowego alkilując kwas lub jego ester metylowy bromkami alilu i metallilu, a także bromoacetonitrylem. W ostatnim przypadku produkt alkilowania zhydrolizował do pochodnej kwasu bursztynowego, którą finalnie przekształcił w *O*-metylooksym.

Mam następujące uwagi dyskusyjne. Alkilowanie kwasu 2-(3-benzoilofenylo)octowego pochodnymi bromku alilu doktorant przeprowadził stosując 2,5-krotny nadmiar LDA, a więc niewątpliwie generując dianion. Produkty otrzymał z niskimi wydajnościami: 17% dla bromku metallilu, 18% dla bromku alilu. Tak niskie wydajności są zastanawiające – czy nie obserwowano powstawania produktu dialkilowania bądź (co mniej prawdopodobne) *C-O*-alkilowania? Uważam, że komentarz jest niezbędny. Sądzę, że w reakcji kwasu 2-(3-benzoilofenylo)octowego z formaldehydem lepszą wydajność można uzyskać stosując – w warunkach katalizy międzyfazowej – łatwo dostępny diocetan metylenu jako prekursor formaldehydu, takie precedensy są opisane w literaturze.

Modyfikując strukturę Donepezilu doktorant zsyntetyzował jego *O*-metylooksym oraz pochodne otrzymane w reakcji 5,6-dimetoksy-1-indanonu z aldehydem 2-(1-benzylopiperydyn-4-ylo)octowym lub octanem 2-(1-benzylopiperydyn-4-ylo)etylu (autor przedstawił też syntezy niezbędnych substratów). Uzyskał odpowiednio produkt kondensacji aldolowej (LDA, -78 °C), który utlenił do β-diketonu, lub produkt odwodnienia (LDA, -78 °C → t. pok.) lub produkt reakcji Claisena (NaH, THF).

Drobne uwagi redakcyjne: Suppl. Mat. S97 do części pierwszej, Suppl. Fig. S40 – podano błędny wzór produktu. Suppl. Mat. S32 i S36 do części drugiej – różnice w wydajnościach pochodnej kwasu akrylowego.

Część doświadczalna jest napisana wzorowo, opisy eksperymentów umożliwiają ich jednoznaczne odtworzenie, identyfikacja produktów nie budzi zastrzeżeń – dla każdego produktu załączono opis widma rezonansu protonowego i węglowego oraz ich reprodukcje, opis widm IR i wyniki HRMS. Tylko w nielicznych przypadkach podano wyniki analizy elementarnej, a to one świadczą o czystości produktów.

Doktorant w sposób profesjonalny zrealizował główny cel swoich badań, którym była weryfikacja możliwości i dokładności oprogramowania *Allchemy* w projektowaniu nowych reakcji wieloskładnikowych i syntez jednonaczyniowych, jak i planów syntetycznych. Udowodnił, że jest bardzo dobrym chemikiem organikiem, a także programistą, biegle posługującym się spektroskopowymi metodami identyfikacji związków organicznych.

Rozprawa pana Ahmada Makkawi spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim przez odpowiednie ustawy, wnoszę zatem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie jej autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



