



Uniwersytet Łódzki,
Katedra Chemii Organicznej & Stosowanej
Tamka 12, PL-91-403 Łódź
Tel. (48)(42) 635-57-61; Fax: (48) (42) 665-51-62
e-mail: grzegorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl

prof. dr hab. Grzegorz Mloston

Łódź, 15 maja 2025 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ:

‘Photochemical Generation of Carbenes and Radicals for C-C and C-X Bond Formations at the α -Position to the Carbonyl Moiety’ złożonej przez Mr. Joseph Milton, MSc. Radzie Naukowej Dyscypliny ‘Nauki Chemiczne’ działającej w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana w XV Zespole IChO PAN, pod opieką naukową Pani prof. dr hab. Doroty Gryko pełniącej rolę promotora. Ma ona charakter opracowania naukowego opartego na jednym artykule przeglądowym oraz trzech pracach oryginalnych, które ukazały się w latach 2024-2025. Ponadto, Kandydat jest współautorem jeszcze jednej publikacji przeglądowej, poświęconej wykorzystaniu azetydyn w syntezie asymetrycznej, która ukazała się w znanym czasopiśmie *Tetrahedron*, w roku 2021. Ta publikacja, nie wchodząca w zakres recenzowanej rozprawy wiązała się z okresem jego studiów na University of Birmingham (UK).

Rozprawa została przygotowana w formie komentarza do czterech, wymienionych na wstępie publikacji. Opisywane w niej badania mają głównie charakter eksperymentalny i stanowią kontynuację wcześniejszych prac zespołu kierowanego przez Prof. D. Gryko nad rozwojem metod syntezy organicznej opartych na wykorzystaniu reakcji fotolitycznych i fotokatalitycznych. Tylko w przypadku pierwszego z opisywanych projektów, dotyczącego nowej metody cyklopropanowania w roztworach wodnych, badania eksperymentalne rozszerzono o obliczenia teoretyczne COSMO-RS, które miały na celu wyjaśnienie wpływu struktury miceli na obserwowane wydajności reakcji cyklopropanowania. Wszystkie publikacje są wieloautorskie i z tego powodu, w załączonych oświadczeniach, współautorzy określili swój udział w procesie powstawania tych artykułów. Z oświadczeń wynika, że Doktorant wniósł zasadniczy wkład w prowadzone prace laboratoryjne, zebranie wyników badań spektroskopowych oraz przygotowanie materiałów do opublikowania.

Zgodnie z tytułem rozprawy, głównym celem opisywanych badań było opracowanie nowych, fotolitycznych metod funkcjonalizacji związków karbonylowych w pozycji α przy wykorzystaniu generowanych *in situ* karbenów oraz rodników. Jako prekursorzy tych reaktywnych związków przejściowych wykorzystywano estry pochodne kwasów 2-diazo-2-aryloctowych. Obecność

podstawnika arylowego w pozycji α , czyli w pozycji geminalnej do ugrupowania diazowego $=N_2$ ma kluczowe znaczenie dla eliminacji azotu i wytwarzania tym sposobem reaktywnych związków przejściowych, potrzebnych do zrealizowania dalszych etapów syntezy, przy użyciu nisko-energetycznego światła niebieskiego, bez potrzeby zastosowania katalizatorów.

Szerokie wykorzystanie diazozwiązków, pochodnych alkanów, czyli diazoalkanów w syntezie organicznej jest powszechnie znane i w pierwszej kolejności dotyczy reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, które przebiegają bez eliminacji azotu na wstępnym etapie co prowadzi do powstawania różnorodnych, 5-członowych heterocykli azotowych. Zaraz za tym, bardzo ważne miejsce zajmują reakcje z udziałem karbenów wytwarzanych na drodze ich termicznego lub fotolitycznego rozkładu oraz karbenoidów, czyli pewnego rodzaju kompleksów karbenów, generowanych przy wykorzystaniu niektórych metali (np. miedzi) lub soli metali. W tym ostatnim przypadku, olbrzymie znaczenie zyskały karbenoidy generowane z diazozwiązków w obecności katalitycznych ilości octanu rod(II), czyli $Rh_2(OAc)_4$. Z historycznego punktu widzenia, estry kwasu diazooctowego, z którymi przeprowadzono pierwsze reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji, zostały wprowadzone do syntezy organicznej już w XIX wieku. Później, zaczęto je wykorzystywać także do generowania karbenoidów i karbenów; ten stan badań został dobrze opisany w pracy przeglądowej A. Marchanda et al., który ukazał się w *Chem. Rev.* **1974**, 74, 431. Przez wiele dziesięcioleci wykorzystanie diazoctanów alkilowych do fotolitycznego generowania karbenów z użyciem światła ultrafioletowego dawało ograniczone możliwości z powodu występowania licznych, niepożądanych reakcji ubocznych. Dopiero wprowadzenie do badań estrów pochodnych kwasów 2-diazo-2-arylooctowych (Jurberg I. D., et al. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5112) jako prekursorów karboalkoxykarbenów wskazało na możliwość ich generowania przy użyciu niskoenergetycznego światła niebieskiego LED.

W części ogólnej, którą w tradycyjnych rozprawach określa się jako ‘Cześć literaturową’ (Part 5) Doktorant dokonał ogólnego przeglądu zagadnień dotyczących fotochemicznych metod funkcjonalizowania związków karbonylowych w zaktywowanej pozycji α . I tak, po krótkim wstępie (Part 5.1), zostały opisane w przystępny sposób, najpierw podstawowe problemy dotyczące metod generowania karbenów (Part 5.2) na drodze fotolitycznego rozkładu diazozwiązków oraz ich dalsze reakcje, takie jak (2+1)-cykloaddycje, powstawanie reaktywnych ylidów oraz insercje w różnorodne wiązania X-H. W kolejnych częściach tego wstępnego opracowania (Part 5.3) Kandydat zajął się rodnikami, generowanymi z diazo związków (Part 5.3.1) oraz rodnikami generowanymi w pozycji α prekursorów karbonylowych (Part 5.3.2).

Opublikowane już wcześniej wyniki badań własnych zostały dość zwięźle opisane w Rozdziale 6 (Part 6, pp. 32-41) zatytułowanym ‘Badania własne’ (Own Research). W tej części, na szczególną uwagę zasługują eksperymenty, które opisano w Podrozdziale 6.1 (Part 6.1) dotyczące nowej metody fotochemicznego cyklopropanowania w wodnym środowisku micelarnym. Dodatek surfaktantu powodował, że rozkład diazoestru i następna reakcja cyklopropanowania hydrofobowej pochodnej styrenu mogły być wykonane w środowisku wodnym. Jak wiadomo, pochodne cyklopropanu posiadają bardzo duże znaczenie w wielu obszarach

chemii organicznej i warto wymieć, że stanowią one nie tylko unikatowe bloki budulcowe do dalszych syntez, lecz wiele z nich stanowi motywy strukturalne niskocząsteczkowych, związków bioaktywnych oraz niektórych produktów pochodzenia naturalnego. Ponadto, w ostatnich latach dynamicznie rozwijają się metody syntezy oparte na wykorzystaniu tzw. D-A cyklopropanów (Donor-Acceptor cyclopropanes), które posiadają w swojej strukturze, m.in. elektrono-akceptorowe podstawniki alkoksy karbonylowe (czyli grupy estrowe) lub benzoilowe i do ich syntezy najczęściej są wykorzystywane reakcje (2+1) cykloaddycji karbenoidów generowanych z estrów pochodnych kwasu diazomalonowego (w mniejszym zakresie kwasu diazooctowego) do wiązania etylenowego C=C w styrenie i jego pochodnych. W opisywanych przez Doktoranta badaniach, najlepsze wyniki uzyskano z generowanymi *in situ* karbenami, które w grupie estrowej zawierały podstawniki dodecylowe.

Ciekawym rozwiązaniem jest zaproponowane i sprawdzone eksperymentalnie, generowanie *in situ* 2-diazo-2-arylooctanów z tosylohydrazonu odpowiedniego α -ketoestru z wykorzystaniem trietyloaminy jako zasady organicznej. W gruncie rzeczy jest to pożyteczna modyfikacja znanej od dawna metody Bamforda-Stevensa znanej jako jedna z najbardziej ogólnych metod syntezy funkcjonalizowanych diazoalkanów. W klasycznej procedurze, diazoalkan jest wytwarzany działaniem silnej zasady, np. metanolanu sodu MeONa na odpowiedni tosylohydrazon w polarnym rozpuszczalniku organicznym, np. w pirydynie.

Jak dotychczas, pochodne kwasów 2-arylo cyklopropanokarboksylowego nie znalazły szerszego zastosowania jako D-A cyklopropany, lecz opracowana przez Doktoranta metoda wydajnego otrzymywania takich pochodnych w wodnym środowisku micelnym może spowodować wzrost zainteresowania takimi cyklopropanami i doprowadzi do ich wykorzystania w pracach prowadzonych obecnie w wielu innych zespołach.

W tym miejscu nasuwa się pytanie, czy w trakcie prowadzonych badań Doktorant próbował badać możliwości wykorzystania 2-arylo cyklopropanokarboksylanów, zaktywowanych katalitycznym dodatkiem kwasu Lewisa, np. triflanu skandu $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ lub chlorkiem galu GaCl_3 jako syntetycznie użytecznego D-A cyklopropanu w reakcjach cykloaddycji lub addycji prowadzących do otwarcia pierścienia cyklopropanu? Mam nadzieję, że odpowiedź na to pytanie zostanie przedstawiona w trakcie obrony.

Drugi projekt wchodzący w zakres recenzowanej rozprawy dotyczył badań nad nowym sposobem funkcjonalizacji pierścienia izochinoliny podstawnikami fluoroalkoksylowymi na drodze insercji fotolitycznie generowanych ketokarbenów w wiązanie O-H heksafluoroizopropanolu (HFIP). Ten perfluorowany alkohol stanowi b. interesujący perfluorowanego alkoholu II-rzędowego, stosowany nie tylko do wprowadzania podstawnika heksafluoro-*i*-propylowego do struktur różnorodnych związków organicznych, lecz również jako unikatowy rozpuszczalnik do prowadzenia reakcji w silnie polarnym środowisku (patrz praca przeglądowa w *Chem. Rev.* **2022**, 122, 12544).

Opisane w rozprawie wyniki wskazują na to że insercje heterocyklicznego karbenu w wiązanie O-H zachodziły z umiarkowanymi wydajnościami, na ogół nie

przekraczającymi 60%. Nieco zaskakujący jest fakt, że alkohole alifatyczne nie zawierające grup fluoroalkilowanych, nie ulegały wcale takim reakcjom insercji. Z drugiej strony, udało się otrzymać oczekiwane produkty S-H oraz C-H insercji używając jako odczynników wyłapujących generowane *in situ* karbeny, odpowiednie tiole (testowany tiofenol nie dawał produktu insercji) oraz areny, pochodne benzenu, zawierające grupy elektrono-donorowe, takie jak Me oraz OMe.

W podsumowaniu tej części badań, warto zauważyć, że funkcjonalizacja pierścienia izochinoliny, znanego jako aktywny bioizoster, grupami perfluoroalkoksylowymi może być interesującym rozwiązaniem dla chemii medycznej w poszukiwaniu związków biologicznie czynnych.

Trzeci projekt opracowany w ramach badań własnych i opisany w rozprawie jest dość luźno powiązany z tematyką dwóch pierwszych i omówionych powyżej projektów. Jedyny wspólny element stanowiło wykorzystanie warunków reakcji fotolitycznej z użyciem fioletowego światła LED. Przeprowadzone badania dotyczyły opracowania nowego sposobu otrzymywania optycznie czynnych amin alifatycznych na drodze diastereosektywnego przeniesienia atomu wodoru w trakcie addycji 1,3,5-trioksanu do wiązania iminowego C=N w pochodnych enancjomerycznie czystej sulfinyloaminy znanej w syntezie asymetrycznej jako skuteczny pomocnik chiralny. Powstające w wyniku wysoce distereoselektywnego (*de* ca. 98%) przeniesienia atomu wodoru (procesy HAT) otrzymywane addukty, czyli sulfinyloamidy, po następnym etapie hydrolizy, dawały optycznie czynne aminy I-rzędowe zawierające podstawnik 1,3,5-trioxanylowy przy atomie węgla sąsiadującym z grupą NH₂ z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (*ee* ca. 99%). Należy jednak zauważyć, że reakcje HAT przebiegały ze zmiennymi wydajnościami chemicznymi mieszczącymi się w dość szerokim przedziale 41–90% i tylko w jednym przypadku osiągnięto b. wysoką wydajność chemiczną (ca. 99%). Ponadto reakcja addycji 1,3,5-trioksanu wykazywała dużą wrażliwość na rodzaj podstawników ułożonych przy wiązaniu C=N.

Opis badań własnych zakończony jest zwięźle sformułowanymi wnioskami stanowiącymi Część 6.4 zatytułowaną ‘Wnioski’ (6.4 Conclusions) (str. 41) oraz starannie opracowanym wykazem literatury cytowanej, liczącym 105 pozycji pochodzących na ogół z okresu ostatnich 5 lat, co świadczy o dużej aktualności i nowatorskim charakterze opisywanych w rozprawie badań.

Ponadto, tekst rozprawy został zaopatrzony w kopie wszystkich czterech publikacji oraz obszerną część SI zawierającą szczegółowy opis eksperymentów oraz właściwości spektroskopowych wszystkich uzyskanych produktów. Struktury produktów ustalono na podstawie zarejestrowanych widm ¹H oraz ¹³C NMR a ich wzory cząsteczkowe potwierdzono nie tylko na drodze HRMS, lecz także, co jest warte podkreślenia, na drodze analizy elementarnej. W tym ostatnim przypadku potwierdzano więc także czystość próbek badanych związków.

Cztery publikacje stanowiące podstawę rozprawy zostały już zrecenzowane przez międzynarodowe gremia ekspertów i trudno wykazać, aby były obarczone niedoskonałościami o których należałoby dyskutować w ramach tej recenzji. Niemniej, w treści rozprawy znalazłem kilka fragmentów, do których chciałbym się

odnieść z krytycznymi uwagami. Mają one na ogół charakter formalny lub odnoszą się do kwestii nomenklaturowych. I tak, w kilku miejscach, np. na stronie 21 oraz w ‘Conclusion #1’ (str. 41) Doktorant nazywał 2-diazo-2-fenylofenylooctan (alkilowy?) jako ‘phenyl diazoacetate’ co oznaczałoby ‘diazooctan fenylu’, który jest oczywiście związkiem znanym, ale to nie on jest reprezentowany przez strukturę **7** (Scheme 6). Warto jednak zauważyć, że w części eksperymentalnej wszystkie diazozwiązki są nazywane, na ogół, w prawidłowy sposób.

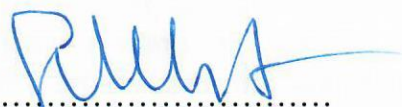
Inna krytyczna uwaga dotyczy mało ścisłego sposobu opisu reakcji związków tiokarbonylowych z karbenami o których wiadomo że powstają w nich ylidy tiokarbonylowe jako reaktywne związki przejściowe. Dotyczy to zarówno komentarza na str. 36, Scheme 31 jak i pracy przeglądowej (Publikacja #1) na str. 25/26, Scheme 31. Ylidy tiokarbonylowe (tiokarbonyl *S*-metanidy) stanowią ciągle stosunkowo mało poznaną klasę 1,3-dipoli z centralnym atomem siarki, a ich wykorzystanie do syntez heterocykli siarkowych zyskuje coraz większe znaczenie. W reakcjach bez udziału aktywnego dipolarofila ulegają one wewnątrzcząsteczkowej 1,3-elektrocyklizacji do tiiranów, bądź, jak w przypadku odpowiednio podstawionych pochodnych, 1,5-elektrocyklizacji dając odpowiednie heterocykle 5-członowe, np. 1,3-oksatiole lub 1,3-tiazole (tak jak w przedstawionym przykładzie na Schemacie 45). Na ‘Scheme 31’ Doktorant wcale nie przedstawił kluczowego dla omawianego procesu ylidu tiokarbonylowego. Z kolei, autorzy cytowanej publikacji (*J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 5609) zapisali co prawda wzór strukturalny, lecz nazywają błędnie pokazywany związek pośredni **B** (Scheme 4 ‘Plausible mechanism’) jako ‘sulphonium ylide’ (ylid sulfoniowy). Otrzymywanie tiiranów na drodze 1,3-elektrocyklizacji ylidów tiokarbonylowych z następnym etapem desulfuryzacji (spontanicznej lub z wykorzystaniem fosfin) stanowi ważną metodę otrzymywania związków etylenowych, znaną jako metoda Bartona-Kelloga (patrz, np. G. Młostoń, et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 176–182). Obserwowany przez autorów brak stereoselektywności w przypadku olefin otrzymywanych z niesymetrycznie podstawionych tioketonów wynika z tego faktu, że już na etapie addycji karbenu do wiązania C=S powstaje mieszanina izomerycznych ylidów tiokarbonylowych. Następne etapy, tj. 1,3-elektrocyklizacja i desulfuracja przebiegają z pełną stereoselektywnością i ostatecznie otrzymuje się mieszaninę izomerycznych (izomery *Z*- i *E*-) związków etylenowych.

Inna krytyczna uwaga dotyczy kwestii nomenklaturowej i sposobu opisu reakcji cyklopropanowania jako procesu [2+1] cykloaddycji ([2+1] Cycloaddition Reaction). Otóż, stosowanie do zaleceń nomenklaturowych IUPAC, nawiasy kwadratowe powinny być stosowane do wskazania liczby elektronów π uczestniczących w stanie przejściowym, a więc [4+2], [8+2], etc. natomiast nawiasy półokrągłe są zalecane do opisu liczby atomów uczestniczących w procesie cykloaddycji, a więc (2+1), (3+2), (3+4), etc.. Tak więc, stosownie do zaleceń IUPAC, reakcje cyklopropanowania powinny być opisywane jako procesy (2+1) cykloaddycji natomiast reakcje Dielsa-Aldera mogą być zapisywane zarówno jako [4+2] jak i (4+2) cykloaddycje. Niemniej, z praktycznego punktu widzenia, pragnę zauważyć jako osoba pracująca na co dzień w obszarze reakcji cykloaddycji, że obserwuję powszechne ignorowanie tych zaleceń i dowolne stosowanie obydwu konwencji.

W podsumowaniu stwierdzam, że zgłoszone przeze mnie, drobne uwagi krytyczne nie mają wpływu na wysoką ocenę dokonań Doktoranta. Uważam, że

stanowią one ważny wkład, szczególnie w rozwój metod cyklopropanowania i oferują nowy, wygodny sposób syntezy ważnych pochodnych kwasów 2-arylo-cyklopropanokarboksylowych. W bardziej ogólnym znaczeniu, rozległe prace eksperymentalne polegające na syntezie dużej liczby nowych związków organicznych przy wykorzystaniu metod fotolitycznych stanowią wartościowy wkład w rozwój nowoczesnej syntezy organicznej opartej na wykorzystaniu niskoenergetycznego niebieskiego światła LED jako podstawowego źródła energii do inicjowania reakcji z udziałem reaktywnych związków przejściowych, takich jak karbeny oraz rodniki.

W podsumowaniu stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska złożona przez *Mr. Josepha Milтона, MSc.* spełnia wszystkie warunki formalne, opisane w Ustawie 'Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późniejszymi zmianami, Dział V, Rozdział 2, Oddział 1) oraz zwyczajowe, stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora w zakresie nauk chemicznych. W oparciu o to stwierdzenie, zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny 'Nauki Chemiczne' działającej w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania w jego przewodzie doktorskim, w trybie przewidzianym w Uchwale Rady Naukowej IChO PAN z dnia 03 marca 2023 r.



.....
(prof. dr hab. Grzegorz Młostoń)