



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, 09 stycznia 2024 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ

‘Otrzymywanie allenów na drodze eliminacji β -ketosulfonów’

złożonej przez mgr Alicję Wasilewską-Rosa, 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 XIV Zespole IChO PAN, pod opieką naukową dr hab. Rafała Loski pełniącego rolę promotora. Ma ona charakter opracowania naukowego skoncentrowanego na rozwiązywaniu problemów syntezy organicznej metodami eksperymentalnymi. Łatwo zauważyć, że wpisuje się ona w typowy nurt badań uprawianych od wielu dziesięcioleci w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie, polegających na rozwiązywaniu ważnych problemów dotyczących nowoczesnej syntezy organicznej i studiów nad mechanizmami reakcji organicznych. W tym przypadku, promotor postawił przed Doktorantką zadanie polegające na opracowaniu nowej metody syntezy allenów opartej na wykorzystaniu β -ketosulfonów, przypominającej w swoich założeniach syntezę olefin, znaną w literaturze jako metoda Julia-Kocińskiego. Sulfony wytypowane do wykorzystania w tej metodzie były charakterystyczne przez to, że w pozycji α do grupy sulfonowej posiadały atom węgla z czterema podstawnikami, który w strukturze docelowych produktów, czyli allenów, stanowił jeden z terminalnych atomów C_{sp^2} . Drugi taki atom, wchodzący w skład jednostki allenowej stanowił trój-podstawiony atom węgla HC zajmujący pozycję γ wobec grupy sulfonowej w wyjściowym ketosulfonie.

Pomyślnie opracowanie nowej metody syntezy cztero-podstawionych allenów włączając w to także produkty optycznie czynne, było ambitnym, lecz zarazem ryzykownym zadaniem. Alleny stanowią bardzo ważną grupę związków nienasyconym z grupy tzw. kumulenów, czyli związków organicznych charakteryzujących się obecnością dwóch, skumulowanych ze sobą wiązań podwójnych, w tym przypadku, wiązań $C=C$. Taka struktura zapewnia im wysoką reaktywność w reakcjach addycji i cykloaddycji, które mogą być prowadzone zarówno z użyciem katalizatorów metalicznych jak i bez ich udziału, a zastosowane warunki często mają decydujący wpływ na rodzaj powstającego produktu. Znaczenie allenów w syntezie organicznej oraz duże, ogólne zainteresowanie tą klasą bloków

budulcowych potwierdzają liczne prace przeglądowe, które ukazywały się regularnie w ostatnich latach, np. S. Sikander et al. *Molecules* **2023**, 28, 704.

Rozprawa została przygotowana w tradycyjnej formie i jest poparta jedną publikacją, ściśle powiązana z omawianą tematyką, zamieszczoną w renomowanym *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2023**. Na rozprawę składają się cztery rozdziały oraz bogaty wykaz literatury cytowanej, liczący 221 pozycji. Najbardziej obszerne rozdziały stanowią 'Część literaturowa' (ok. 55 strony wydruku), 'Badania własne' (ok. 45 stron wydruku) oraz 'Część eksperymentalna' (ok. 66 stron wydruku).

Część literaturowa wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z metodami syntezy allenów, wśród których znajdują się różnorodne reakcje organiczne zarówno katalizowane metalami przejściowymi jak i prowadzone bez użycia katalizatorów metalicznych. To opracowanie pokazuje, że opisywana przez Doktorantkę metoda, oparta na wykorzystaniu β -ketosulfonów, może zostać ogólnie zakwalifikowana do reakcji eliminacji. Jest ona nowym sposobem dojścia do allenów bez zastosowania katalizatorów metalicznych i co ważniejsze, daje się również realizować w wariacie asymetrycznym.

Pierwszym problemem, który należało rozwiązać na drodze żmudnej optymalizacji był dobór fragmentu heterocyklicznego, który w końcowej fazie reakcji prowadzącej do powstawania allenu był usuwany z cząsteczki substratu. Doktorantka inspirowana wcześniejszymi pracami Julia i Kocińskiego (także Jorgensena), rozpoczęła prace eksperymentalne od testowania pochodnych benzotiazolu. Wieloetapowa synteza rozpoczynała się od syntezy sulfidów w reakcjach enolizujących tionów heterocyklicznych z halogenoketonami lub innymi reagentami *S*-alkilującymi. Kolejnym etapem było *C*-alkilowanie, najczęściej metylowanie lub benzylowanie, uzyskanych wcześniej ketosulfidów, które najlepiej przebiegało z wykorzystaniem HMDS jako zasady, a uzyskiwane wydajności ketosulfidów z cztero-podstawionym *C*-atomem mieściły się w przyzwoitym przedziale 60-80%. Ostatecznie, decydującą rolę dla pomyślnej realizacji projektu miało wprowadzenie pochodnych tetrazolowych zamiast benzotiazolowych. Wieloetapowe syntezy sulfidów, a następnie ich utlenianie do β -ketosulfonów dało po wielu eksperymentach optymalizujących zadawalające rezultaty i otworzyło drogę do syntez docelowych allenów. Tutaj wyrosły także nieoczekiwane trudności, gdyż spośród testowanych pochodnych tylko 1-fenyl-1*H*-tetrazol dawał zadawalające rezultaty.

Przed opracowaniem dostatecznie wydajnej metody należało jeszcze zoptymalizować rodzaj zasady używanej w ostatnim etapie dojścia do allenu wychodząc z substratu tetrazolowego. Doktorantka wykonała ponownie imponującą serię eksperymentów testujących, które wykazały, że stosunkowo słaba zasada organiczna jaką jest wytwarzany *in situ*, 2,6-dimetylofenolan sodu w roztworze DMSO, daje najlepsze wyniki. W innych aprotycznych rozpuszczalnikach, takich jak THF oraz toluen, wcale nie obserwowano powstawania oczekiwanego produktu. Stosując zoptymalizowane przez siebie warunki prowadzenia reakcji, Doktorantka była w stanie uzyskać serię tetra-podstawionych allenów z akceptowalnymi w powszechnym zastosowaniu metody, wydajnościami w przedziale 50-70%.

Z udanych prób opisanych przez Doktorantkę i rozszerzających zakres uzyskanych wyników, na uwagę zasługuje synteza optycznie czynnego allenu otrzymanego w reakcji z wykorzystaniem sulfonu, pochodnego 5-merkapto-1*H*-

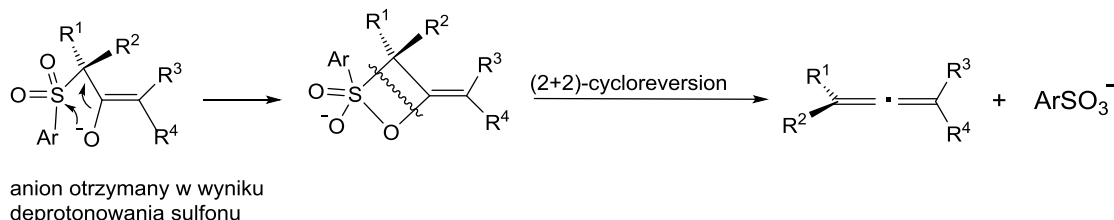
tetrazolu z chiralnym podstawnikiem α -metylbenzylowym ulokowanym przy atomie $N(1)$, pełniącym rolę pomocnika. Stosując zoptymalizowane warunki, Doktorantka uzyskała mieszaninę diastereoizomerycznych produktów w stosunku 3.4:1. Dalej, analiza HPLC produktu większościowego na kolumnie chiralnej pozwoliła ustalić, że stosunek enancjomerów wynosi również 3.4:1 (czy to tylko przypadek, że stosunek enancjomerów wypada taki sam jak stosunek diastereoizomerów w surowej mieszaninie produktów?).

Spośród prób nieudanych zwraca uwagę podjęta synteza cyklicznego, 7-członowego ketenu z możliwym wyłapaniem w postaci (3+2)-cykloadduktu po reakcji z dodanym do mieszaniny reakcyjnej nitronem w roli 1,3-dipola. Warto zauważyć, że w podobnym eksperymencie, opisanym kilka lat temu (R. Huisgen, G. Mlostoń, E. Langhals, The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: interception of an intermediate. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4085-4087), nietrwała, 7-członowa, cykliczna ketenimina była z powodzeniem wylapywana przez dodany do mieszaniny reakcyjnej nukleofil, taki jak metanol lub anilina. Z całą pewnością, reakcje addycji z prostymi nukleofilami są mniej wrażliwe na czynniki steryczne niż testowana przez Doktorantkę 1,3-dipolarna cykloaddycja z nitronem.

‘Część eksperymentalna’ stanowiąca Rozdział IV jest wyjątkowo bogata w opisy zrealizowanych prac eksperymentalnych. Pomimo dużej liczby opisywanych procedur oraz wydzielanych produktów, opis jest przejrzysty i dobrze zrozumiały. Postulowane struktury uzyskiwanych produktów zostały potwierdzone metodami spektroskopowymi, głównie ^1H NMR oraz ^{13}C NMR. W przypadku docelowych produktów wykorzystywanych do syntez allenów, w większości przypadków ich wzory cząsteczkowe zostały potwierdzone za pomocą spektrometrii HRMS. Podobnie opisano właściwości spektroskopowe uzyskanych allenów. Szkoda, że w żadnym przypadku Doktorantka nie powoływała się na identyczność uzyskiwanych allenów z tymi, które zostały już wcześniej opisane w literaturze, np. allen **318** został opisany wcześniej w publikacji M. Hatfield et al. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 484, a allen **327** w innej publikacji, K. Kobayashi, et al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3375. Podobnych przykładów można znaleźć więcej. Szkoda że w żadnym przypadku czystość wydzielonego, docelowego allenu nie została potwierdzona na drodze analizy elementarnej, która ciągle jest uznawana za ważną technikę w opisie metody syntezy, struktury i czystości uzyskiwanego, nowego związku organicznego.

Opisy przeprowadzonych badań i uzyskiwanych produktów są wykonane prawidłowo, dyskusja jest oparta na prezentacji licznych wzorów strukturalnych oraz równań omawianych reakcji. Centralny problem w dyskusji o nowym sposobie dojścia do allenów stanowi zaproponowany mechanizm oparty na założeniu, że eliminacja prowadząca do końcowego produktu jest poprzedzona przegrupowaniem Smileasa w obrębie wygenerowanego najpierw karboanionu, a następnie włącza ekstruzję ditlenku siarki i odejście anionu fenolanowego. Niemniej, wysoka stereoselektywność obserwowana w przypadku syntezy optycznie czynnego allenu **351a** (er 3.4:1) podsuwa jednak inną interpretację opartą na uzgodnionej eliminacji fragmentu pochodzącego z cząsteczki anionu, na ostatnim etapie dojścia do końcowego produktu. Wiadomo, że (2+2)-cykloaddycje allenów są dozwolone jako procesy uzgodnione w reakcjach termicznych. Tym samym, tzw. (2+2)-cyklorewersja może przebiegać jako

proces uzgodniony, zapewniający wysoką stereosektywność procesu. Powstaje więc pytanie, czy w omawianym mechanizmie nie dochodzi do eliminacji anionu sulfoniowego na ostatnim etapie; propozycję takiego mechanizmu można przedstawić w następujący sposób:



Schemat. Proponowany mechanizm uzgodnionego mechanizmu reakcji prowadzącej do powstawania cztero-podstawionych allenów (propozycja recenzenta).

W tym miejscu, proszę Doktorantkę o ustosunkowanie się do tej propozycji w trakcie obrony i wyjaśnienie, czy udało się eksperymentalnie (np. poprzez zapach?) ustalić wydzielanie ditlenku siarki SO_2 na ostatnim etapie syntezy allenów.

Część eksperymentalna jest obszerna i zawiera opisy wielu wykorzystywanych procedur jak również otrzymywanych w tych procedurach związków organicznych. Struktury substratów oraz uzyskiwanych produktów zostały prawidłowo ustalone w oparciu o przeprowadzone badania spektroskopowe, głównie ^1H oraz ^{13}C NMR; proponowane wzory cząsteczkowe ustalano na podstawie zarejestrowanych widm HRMS. Trudno jednak zorientować się w tym, które z opisywanych związków są rzeczywiście nowe, a które były już wcześniej opisane w literaturze. Przykładowo, związek **280f** (opis, str. 128) wydaje się być przedstawiany po raz pierwszy (jako ‘białe, ciało stałe’) i z tego powodu należałoby dokonać pomiaru temperatury topnienia, a także, wskazane byłoby potwierdzenie czystości badanej próbki na drodze analizy spalinowej.

Podobne uwagi odnoszą się do strukturalnie podobnego związku **280d**, który zresztą został opisany we wspomnianej publikacji (*Adv. Synth. Cat.* **2023**, 365, 704), także bez podstawowej charakterystyki fizyko-chemicznej. Podobne uwagi można odnieść do wielu innych związków opisywanych przez Doktorantkę w ‘Części eksperymentalnej’.

W przypadku uzyskiwanych ciał stałych, wskazane i zgodne ze sztuką syntezy organicznej byłoby znalezienie warunków do uzyskania produktu analitycznie czystego na drodze krystalizacji. Za taką procedurą mogłoby pójść zbadanie struktur wybranych pochodnych na drodze analizy rentgenstrukturalnej. Jest to o tyle ważne, że wiele pochodnych 5-merkaptu-1*H*-tetrazolu budzi duże zainteresowanie w zakresie badań biologicznych i medycznych a w takiej sytuacji, badania strukturalne posiadają duże znaczenie praktyczne.

Przy tej okazji, dyskutując ‘Część eksperymentalną’ chciałbym zwrócić uwagę na to, że ten sam numer **280g** (str. 134) został przypisany do dwóch, co prawda podobnych, lecz strukturalnie różnych pochodnych 5-merkaptu-1*H*-tetrazolu.

Te krytyczne uwagi, dotyczące raczej technicznych aspektów w opisie otrzymania i w charakterystyce opisywanych związków organicznych, nie mają większego wpływu na moją wysoką ocenę dokonań Doktorantki. Rozległy zakres prac eksperymentalnych polegających na syntezie bardzo dużej liczby związków organicznych wykorzystywanych jako substraty w licznych eksperymentach optymalizujących, a przede wszystkim opracowanie warunków syntezy cztero- i pięciopodstawionych allenów, w tym, także w wariacie asymetrycznym, zasługują na wysoką ocenę. W moim przekonaniu, stanowią one nowatorski i wartościowy wkład do rozwoju metod syntezy określonej grupy pochodnych allenowych, które mogą znaleźć zastosowanie jako unikatowe bloki budulcowe do syntez bardziej złożonych struktur obejmujących także związki pochodzenia naturalnego oraz związki bioaktywne.

Jak zaznaczyłem na wstępie, publikacja stanowiąca podstawę recenzowanej rozprawy została zamieszczona w renomowanym czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2023** (jak na razie, bez cytowań). Jest to praca wieloautorska, lecz zapoznając się z jej treścią zakładam, że wszystkie opisywane w niej wyniki wchodzą w zakres recenzowanej rozprawy doktorskiej. Ponadto, Kandydatka jest współautorem (razem z Promotorem), wartościowego rozdziału dotyczącego chemii allenów, zamieszczonego w monografii zatytułowanej *Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis: Synthesis and Applications* wydanej w roku 2022, w VCH-Wiley pod redakcją E. Wojaczyńskiej & J. Wojaczyńskiego. Do tej listy osiągnięć dochodzą trzy komunikaty konferencyjne prezentowane w latach 2018-2023, z których jeden był bezpośrednio związany z tematem przygotowywanej rozprawy doktorskiej. Dużym walorem praktycznym recenzowanej rozprawy jest fakt, że została ona zrealizowana w ramach grantu NCN Opus 2017/25/B/ST5/00214 *Stereoselective synthesis of allenes*, w którym, zakładam, że Doktorantka pełniła rolę głównego wykonawcy.

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska złożona przez Panią mgr Alicję Wasilewską-Rosa spełnia 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 Kandydatki do dalszych etapów postępowania w jej przewodzie doktorskim.


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