

Łódź, 2023-12-15

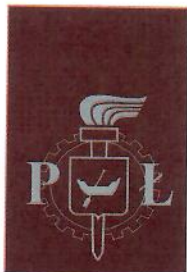
**Recenzja Pracy Doktorskiej zatytułowanej**

**“Otrzymywanie allenów na drodze eliminacji  $\beta$ -ketosulfonów”**

**przygotowana przez Panią mgr Alicję Wasilewską-Rosę**

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pani mgr Alicji Wasilewskiej-Rosy jest pismo Pana prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego, Zastępcy Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk ds. naukowych w Warszawie z dnia 6 listopada 2023 r. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Alicji Wasilewskiej-Rosy została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Promotorem rozprawy doktorskiej jest Pan dr hab. Rafał Loska. Pani Wasilewska-Rosa jest współautorką jednej pracy opublikowanej *Advanced Synthesis and Catalysis*, bardzo dobrym czasopiśmie chemicznym o zasięgu międzynarodowym, która stanowi podstawę recenzowanej pracy. Jest Ona również współautorką rozdziału „Allenes as Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis” w monografii zatytułowanej *Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis: Synthesis and Applications* wydawnictwa Wiley. Ponadto wyniki badań wchodzące w skład rozprawy, Doktorantka prezentowała na konferencji naukowej. Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki realizowane w ramach programu Opus, którego kierownikiem jest Promotor rozprawy.

Pracę doktorską mgr Alicji Wasilewskiej-Rosy przeczytałam z uwagą i zainteresowaniem. Dysertacja ta jest obszerna, została przygotowana w sposób klasyczny i liczy 188 stron. Składa się z siedmiu rozdziałów wśród których najważniejsze to: Cel i znaczenie prowadzonych badań, wprowadzenie w tematykę pracy (stanowiące część literatury pracy i liczące 54 strony), omówienie wyników badań własnych (zawierające się na 44 stronach), część eksperymentalną wraz z opisami widm NMR oraz IR oraz kopiami chromatogramów odpowiednich związków (licząca 59 stron), a także spis literatury cytowanej, który obejmuje 221 starannie dobranych pozycji odnoszących się do aktualnych artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką badawczą. Ten fragment



# Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

rozprawy został przygotowany bardzo starannie i nie zawiera błędów edytorskich. Ponadto w skład rozprawy wchodzi streszczenia w języku polskim i angielskim oraz wykaz skrótów stosowanych w pracy.

Część literaturowa dysertacji została poświęcona allenom i różnorodnym metodom ich otrzymywania. Ten fragment pracy otwiera rozdział dotyczący charakterystycznych cech strukturalnych allenów i konsekwencji ich budowy oraz ogólnej klasyfikacji metod ich syntezy. Kolejne podrozdziały szczegółowo odnoszą się do poszczególnych podejść syntetycznych wśród których ważne miejsce zajmują: 1) reakcje przegrupowania (w tym przegrupowania sigmatropowego [3,3] oraz [2,3], przegrupowania Skattebøla karbenów cykloproyлідenowych, przegrupowanie Meyera-Schustera) oraz 2) reakcje homologacji. Do tej ostatniej grupy zaliczamy m. in. reakcje Wittiga, Wittiga-Hornera oraz Hornera-Wadswortha-Emmonsa wykorzystujące związki fosforoorganiczne do syntezy allenów. Autorka opisała również inne przykłady reakcji homologacji. Była to reakcja Crabbe'a, która jako substraty wykorzystuje terminalne alkiny oraz aldehydy, a katalizowana jest słabymi kwasami Lewisa i aminami. Innym przykładem homologacji była reakcja Petersona, w której to używane są związki krzemooorganiczne. W dalszej części Doktorantka zwróciła uwagę na reakcję substytucji nukleofilowej dwucząsteczkowej oraz prowadzoną w środowisku zasadowym eliminację typu 1,2-. Z wykorzystaniem drugiej z tych metod skutecznie usuwano m. in. grupy silliowe, selenowe czy siarkowe. Dużo uwagi poświęcono wykorzystaniu pochodnych enoli, dzięki czemu otrzymano allenylowe laktamy, aminy i estry oraz alleny cykliczne. Kolejny fragment części literaturowej został poświęcony otrzymywaniu allenów przy wykorzystaniu metali przejściowych takich jak pallad, rod czy miedź. Wszystkie przykłady, tak jak w poprzednich przypadkach, zostały zilustrowane przejrzystymi schematami i szczegółowymi opisami. W przedostatnim rozdziale Autorka przedstawiła metodę syntezy allenów wykorzystującą reakcję addycji nukleofilowej do układów zawierających sprzężone wiązania podwójne i potrójne. Tego typu transformacje mogą być skutecznie katalizowana palladem lub kobaltem w obecności chiralnych ligandów



# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

fosfinowych lub ferrocenowych. Część literaturową zamyka rozdział poświęcony najnowszemu fotochemicznemu podejściu syntetycznemu. W przedstawionych pracach Autorzy wykorzystali katalizatory irydowe lub rutenowe, a użytymi substratami były podobnie jak w poprzednim rozdziale enyny. W mojej opinii te dwa rozdziały z powodzeniem mogłyby zostać połączone w jeden, gdyż dotyczą wykorzystania tej samej grupy związków organicznych jako substratów.

Kolejny rozdział to Badania własne. Otwiera go krótkie wprowadzenie w tematykę pracy precyzyjnie definiujące tzw. state-of-the-art oraz przedstawiające koncepcję badawczą. Zakłada ona wykorzystanie reakcji olefinacji Julia-Kocieńskiego jako kluczowego etapu z użyciem odpowiednio zaprojektowanych heteroarylowych  $\beta$ -ketosulfonów jako substratów. Związki te miały mieć zablokowaną zdolność do enolizacji z położenia  $\alpha$  (poprzez wprowadzenie dwóch podstawników na ten atom węgla) i jednocześnie posiadać enolizujące atomy wodoru w położeniu  $\gamma$ . Enolizacja tak zaprojektowanej cząsteczki z położenia  $\gamma$  powinna indukować przegrupowanie Smilesa, a następcza eliminacja powinna prowadzić do pożądanego allenu. Przedstawiona koncepcja jest interesująca i posiada niezbędne cechy nowości naukowej. Doktorantka rozpoczęła swoje badania od syntezy materiałów wyjściowych. W pierwszej kolejności postanowiła otrzymać heteroarylowe  $\beta$ -ketosulfony zawierające grupę benzotiazolową w oparciu o dwa alternatywne podejścia pozwalające na syntezę różnorodnych związków docelowych. W pierwszym Doktorantka najpierw przygotowała odpowiednie ketosulfidy, które następnie poddała sekwencji reakcji alkilowania (pojedynczego lub podwójnego) i następczego utleniania wykorzystując organiczny peroksy kwas *meta*-chloronadbenzoesowy. W drugim podejściu otrzymane pierwotnie sulfony alkilowe były poddawane acylowaniu uzyskując docelowe ketosulfony. Tripodstawione pochodne Doktorantka dodatkowo wykorzystwała w reakcji z Selectfluorem bądź w reakcji metylowania. Pula dostępnych  $\beta$ -ketosulfonów została przez Doktorantkę dodatkowo rozszerzona o związki zawierające różnorodne grupy arylove i heteroarylove na atomie siarki w oparciu o podejście wykorzystujące utlenianie sulfidów do sulfonów.



# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

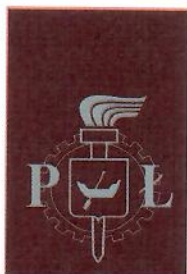
dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

Dużo uwagi Autorka poświęciła syntezie cyklicznych jak i acyklicznych układów zawierających grupę 1-fenylo-1*H*-tetrazolową. Dysponując dogodnymi substratami Doktorantka podjęła się przekształcenia ich w docelowe produkty.

Pierwsze próby przeprowadzenia reakcji typu Julia-Kocieńskiego nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Pożądany allen udało się otrzymać wyłącznie w przypadku  $\beta$ -ketosulfonu zawierającego podstawnik 1-fenylo-tetrazolowy. Dalsze badania optymalizacyjne obejmujące dobór właściwej zasady, rozpuszczalnika, temperatury oraz czasu reakcji pozwoliły na identyfikację kluczowych parametrów procesu. Dysponując optymalnymi warunkami reakcji Doktorantka sprawdziła zakres stosowalności metody i wykazała, że opracowane podejście ma charakter ogólny.

W toku dalszych prac Autorka postanowiła opracować stereoselektywny wariant opracowanej metodologii. Początkowe próby obejmowały wykorzystanie chiralnej zasady (alkoholan wywodzący się z enancjomerycznie czystego (R)-BINOLu), co skutkowało utworzeniem się racemicznego produktu. Dalsze starania koncentrowały się wokół zastosowania chiralnych, optycznie czystych substratów. Częściowym sukcesem zakończyły się reakcje z udziałem  $\beta$ -ketosulfonu zawierającego chiralny podstawnik w pozycji 1 pierścienia tetrazolu. W kontekście omawianych wyników zabrakło mi pogłębionej dyskusji na temat modelu stereochemicznego reakcji eliminacji odnoszącego się również do konfiguracji tworzącego się enolanu. Ostatni fragment badań dotyczył możliwości dalszego wykorzystania otrzymanych allenów. Kandydatka wykazała, że jeden z produktów może być przekształcony w podstawiony inden na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hecka.

Ostatni rozdział to część eksperymentalna, w którym w sposób precyzyjny zostały przedstawione przepisy preparatywne i dane spektralne. Opisy widm NMR charakteryzują się wysoką jakością, co potwierdza wiedzę Pani mgr Wasilewskiej-Rosy w tym zakresie. Niemniej jednak w tym rozdziale brakuje mi ogólnych schematów reakcji, które ułatwiłyby łatwiejsze prześledzenie tej części pracy i znalezienie wymaganych informacji. Warunki rozdziału chromatograficznego związków optycznie czynnych powinny zostać jeszcze



# Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

dopracowane z uwagi na nakładanie się sygnałów pochodzących od poszczególnych enancjomerów. Podczas lektury pracy moją uwagę zwróciły drobne niedociągnięcia, które wymieniam poniżej:

- 1) Jeden z rozdziałów został zatytułowany „Synteza substratów”, trafniejsze według mnie jest określenie synteza materiałów wyjściowych – efektem syntezy może być wyłącznie produkt, a nie substrat.
- 2) Na Schemacie 134 (strona 112) niepoprawna nazwa związku jest 2,6-*demetylofenol*, a powinno być 2,6-dimetylofenol.
- 3) Czy dla związku **336** (*N*-(3-fenylhepta-1,2-dienyl)-*S*-(–)-fenyloglicyno-metyloester) został określony skład enancjomeryczny w celu sprawdzenia czy w trakcie reakcji nie nastąpiła częściowa racemizacja na centrum stereogenicznym?

W mojej opinii rozprawa doktorska Pani mgr Wasilewskiej-Rosy stanowi rozwiązanie interesującego problemu badawczego i poszerza zestaw narzędzi syntetycznych służących otrzymywaniu allenów na drodze reakcji eliminacji  $\beta$ -ketosulfonów. Praca jednoznacznie potwierdza umiejętności preparatywne jak i analityczne Doktorantki. Ponownie chciałabym podkreślić dużą biegłość Doktorantki w zakresie wykorzystania metod spektroskopowych (przede wszystkim NMR i IR) w badaniach nad strukturą cząsteczek organicznych. Wymienione w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny i nie wpływają na moją wysoką ocenę przygotowanej rozprawy doktorskiej. Podsumowując pragnę stwierdzić, że cel pracy został zrealizowany. Dlatego też stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.) i zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Pani mgr Alicji Wasilewskiej-Rosy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ