



UNIVERSITY
OF WARSAW

CeNT CENTRE
OF NEW
TECHNOLOGIES

Dr. hab. Marcin Kałek
Centre of New Technologies, University of Warsaw
Banacha 2C, 02-097 Warsaw, Poland

TEL.: +48 225543730, FAX: +48 225540801
E-MAIL: m.kalek@cent.uw.edu.pl, <http://kalekgroup.pl>

Warszawa, 18 grudnia 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Alicji Wasilewskiej-Rosa pt.: „Otrzymywanie allenów na drodze eliminacji β -ketosulfonów”

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod kierunkiem naukowym dr. hab. Rafała Loski, prof. ICHO PAN. Rozprawa ma formę klasycznej pracy pisemnej, jednak przedstawione w niej badania własne Doktorantki zostały także opisane w formie artykułu naukowego opublikowanego w *Advanced Synthesis & Catalysis*, którego jest ona pierwszą autorką. Głównym osiągnięciem naukowym, którego dotyczy rozprawa jest opracowanie nowej metody otrzymywania allenów poprzez zastosowanie pomysłowo zaprojektowanego substratu (odpowiednio podstawionego β -ketosulfonu) w warunkach olefinacji Julia-Kocięńskiego. Praca doktorska została zrealizowana w ramach projektu OPUS Narodowego Centrum Nauki.

Tytułem wstępu, rozwój metodologii syntezy chemicznej stanowi jeden z kluczowych obszarów badawczych w chemii organicznej. Warunkuje on postęp w wielu różnorodnych dziedzinach nauki i aktywności ludzkiej, takich jak medycyna, farmacja, rolnictwo, elektronika, czy wytwarzanie materiałów i paliw. Fakt ten został na przykład uznany w oficjalnym stanowisku Narodowych Instytutów Zdrowia USA (NIH), które explicite uzasadniają wspieranie podstawowych badań nad chemią syntetyczną jako „środka do tworzenia postępu w diagnozowaniu, leczeniu oraz zapobieganiu chorobom”. Powiększenie zasobu dostępnych reakcji syntetycznych otwiera drogę do struktur molekularnych niemożliwych do otrzymania w przeszłości, pozwala na skrócenie ścieżek syntetycznych oraz prowadzenie syntezy w sposób mniej szkodliwy dla środowiska i zgodny z zasadami zrównoważonego rozwoju. Tematyka badań Pani mgr Alicji Wasilewskiej-Rosa wpisuje się tę klasyczną, ale nadal bardzo istotną i ciągle rozwijającą się gałąź nauk chemicznych.

W szczególności praca Doktorantki dotyczy otrzymywania allenów, będących klasą diolefin zawierających układ skumulowanych wiązań podwójnych. Ze względu na swoją intrygującą budowę alleny były przedmiotem zainteresowania badaczy właściwie od momentu opracowania teorii struktury związków organicznych pod koniec XIX wieku. Jednak badania nad allenami nie wynikają tylko ze względów czysto poznawczych, ponieważ okazały się one cechować bardzo wszechstronną reaktywnością i, stąd, są cennymi blokami budulcowymi w syntezie organicznej. Bardzo istotnym aspektem chemii allenów, również poruszonym w ramach recenzowanej rozprawy doktorskiej, jest chiralność tych związków wynikająca z obecności osi chiralnej.

Przechodząc do omówienia rozprawy, zacznę od jej oceny od strony formalnej. Praca składa się z trzech głównych części typowych dla tego typu prac, tj. przeglądu literatury, opisu badań własnych oraz części eksperymentalnej. Zawiera ona również mniejsze, ale istotne elementy, czyli wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis treści, omówienie celu i znaczenia prowadzonych badań oraz odnośniki literaturowe.

Moja pierwsza uwaga dotyczy tytułu, który zasadniczo jest akceptowalny, jednak mógłby być nieco bardziej dopracowany. Mianowicie forma „Otrzymywanie allenów na drodze eliminacji β -ketosulfonów” wskazuje, że to właśnie rzeczony β -ketosulfony ulegają eliminacji, tj. stanowią grupę odchodzącą w reakcji (jak np. eliminacja wody). Nie jest to oczywiście prawda, ponieważ β -ketosulfony są substratami reakcji, a eliminacji ulega dwutlenek siarki i heteroaromatyczny alkohol. Stąd bardziej precyzyjne i właściwsze byłoby np. „Otrzymywanie allenów z β -ketosulfonów” (*nota bene* zastosowane w tytule artykułu w *Adv. Synth. Catal.*), ewentualnie z dopiskiem „na drodze eliminacji w warunkach Julia-Kocieńskiego” lub podobnym. Co ważne, błąd ten nie pojawia się w samej treści pracy, gdzie wielokrotnie występują prawidłowe określenia np. „[...] eliminacji grupy sulfonowej i alkoksylowej [...], z β -alkoholanowych sulfonów”, czy „[...] eliminacja dwutlenku siarki oraz benzotiazolanu” (oba na stronie 70). Wiele prawdy ma w sobie oczywiście powiedzenie „nie ocenia się książki po okładce”, niemniej jednak tytuł pracy naukowej jest bardzo istotny i powinien on informować o jej zawartości w sposób możliwie precyzyjny.

Kolejnym po tytule elementem rozprawy, na który natrafia czytelnik jest Wykaz skrótów. Prawdopodobnie nawet bym o nim nie wspomniał, niestety pogłębia on wrażenie pewnej niestaranności. Nie będę się tutaj rozwodził, jednak rzuca się w oczy brak systematycznych reguł w kwestii stosowania skrótów (np. „MsCl = chlorek metanosulfonowy”, podczas gdy lepiej byłoby zdefiniować samo „Ms”, które występuje potem również samoistnie bez Cl, np. na Schemacie 32; podobnie zdefiniowany jest „Tf₂O”, potem występuje też samo „Tf”, np. na Schemacie 42), błędy (np. „Ac = acyl”, zamiast acetyl), pominięcia (np. „LDA = amidek diizopropylowy”), oraz wychodzące w trakcie dalszej lektury braki niektórych skrótów w wykazie (np. „Tol” na Schemacie 12, „Ts” na Schemacie 18, etc.), nieużywanie skrótów zdefiniowanych w wykazie (np. „TMS”, na Schemacie 3 zapisany explicite jako SiMe₃), czy zamiana znaczenia skrótu (np. „BT = benzotiazol”, potem używany raczej jako benzotiazol-2-yl, np. na Schemacie 92).

Szczęśliwie potem robi się już tylko lepiej i jakość prezentacji osiąga odpowiedni poziom. Praca napisana jest poprawnym językiem, świadczącym o opanowaniu przez Doktorantkę prawidłowej techniki pisania tekstów naukowych. Oczywiście nie obyło się bez drobnych potknięć, ale zarówno ich liczba i waga nie odbiegają od średniej i są one w pełni akceptowalne dla pracy o tej objętości. Również liczba literówek, których nie będę wymieniał, pozostaje pod kontrolą. Co ważne, rozprawa zawiera ładne, estetyczne i czytelne schematy równań i reakcji chemicznych. Wreszcie część eksperymentalna została przygotowana zgodnie ze wszystkim regułami sztuki. Być może korzystne byłoby jedynie dodanie odnośników literaturowych dla otrzymanych związków, których synteza została już wcześniej opisana.

Przechodząc do oceny merytorycznej, rozprawa doktorska rozpoczyna się od krótkiego, ale bardzo istotnego, rozdziału określającego cele pracy i opisującego znaczenie prowadzonych badań.

Doktorantka w sposób przekonujący argumentuje podjęcie się tej konkretnej tematyki. W szczególności zwraca uwagę na, zaznaczoną przeze mnie powyżej, użyteczność syntetyczną allenów oraz fakt, że zdecydowana większość metod ich otrzymywania wykorzystuje alkohole propargilowe i związki pokrewne jako substancje wyjściowe. Zaprezentowana koncepcja nowej reakcji prowadzącej do allenów jest oryginalna i pomysłowa. Opiera się ona na zastosowaniu odpowiednio zmodyfikowanego substratu olefinacji Julia-Kocińskiego, który ze względu na dobór podstawników powinien, w wyniku eliminacji, być przekształcony w allen w miejsce alkeny, będącego standardowym produktem tego typu reakcji. Tak zaprojektowana transformacja, po pierwsze, stanowi zupełnie nową drogę syntezy allenów, alternatywną do istniejących metod, co już samo w sobie jest bardzo cenne. Ponadto, cechuje się ona szeregiem dodatkowych zalet, z których najważniejsze to: (1) teoretyczny dostęp do różnie podstawionych allenów, w tym allenów czerpodstawionych (niemożliwych do uzyskania z pochodnych propargilowych), z ograniczeniem, że na jednym z krańcowych atomów węgla muszą być obecne dwa podstawniki; (2) wysoce prawdopodobny stereospecyficzny przebieg reakcji, potencjalnie pozwalający na syntezę allenów nieracemicznych; (3) niestosowanie metali przejściowych. Mimo że postawiony cel naukowy rozprawy jest ciekawy i ambitny pod względem jakościowym, to jednak pozostawia pewien niedosyt z ilościowego punktu widzenia. Mianowicie, opracowanie jednej reakcji w trakcie studiów doktoranckich, aczkolwiek spełnia w zupełności wszelkie wymagania co do nadania stopnia, sytuuje rozprawę co najwyżej na średnim poziomie.

Kolejny rozdział rozprawy stanowi część literaturowa. Rozpoczyna się ona od krótkiego wprowadzenia omawiającego ogólnie alleny, ich zastosowania syntetyczne oraz metody otrzymywania. W moim odczuciu opis reaktywności allenów powinien być nieco bardziej rozbudowany. Autorka pisze jedynie, że „wykazują one wyjątkowe właściwości fizyczne i chemiczne” oraz, że „charakteryzują się dużą reaktywnością”. Dobrze byłoby chociaż pobieżnie zapoznać czytelnika z tą wyjątkowością. Natomiast jeśli chodzi o reaktywność allenów, to bardziej na miejscu byłoby stwierdzenie, że cechują się one różnorodną lub bogatą, a nie dużą, czy wysoką, reaktywnością. Kluczową cechą allenów, wynikającą bezpośrednio z braku sprzężenia pomiędzy skumulowanymi wiązaniami podwójnymi, jest właśnie to, że reagują one jak dwa osobne „zwykłe” alkeny. Przykładowo obecność podstawnika elektronowyciągającego na jednym krańcu allenu będzie aktywowała jedno z wiązań podwójnych na reakcję addycji Michaela, czyli atak nukleofila w pozycji β , podczas gdy drugie wiązanie podwójne zachowa swój neutralny charakter. Stąd wspomniana ogromna użyteczność syntetyczna allenów ma dwojakie pochodzenie. Po pierwsze, wynika ona z możliwości wbudowania jednego z wiązań podwójnych do struktury produktu w stanie nienaruszonym. Po drugie, ważniejsze, obecność dwóch wiązań wielokrotnych umożliwia projektowanie reakcji o bardziej skomplikowanych, złożonych mechanizmach, angażujących kolejno wiązania podwójne allenu do znacznego zwiększenia złożoności molekularnej w jednym etapie syntezy. Takiego właśnie nieco pogłębionego opisu brakuje mi w tej części wstępu. Korzystne byłoby również zaprezentowanie dosłownie kilku konkretnych przykładów zastosowania allenów w syntezie. Nie powinno to stanowić dla Kandydatki wielkiego problemu, ponieważ jest ona również współautorką rozdziału przeglądowego w książce, dotyczącego zastosowania allenów jako bloków budulcowych w syntezie asymetrycznej.

Pozostałą część rozdziału literaturowego, stanowiącą jego ogromną większość, Autorka poświęciła na przegląd metod otrzymywania allenów. Zostały one pogrupowane ze względu na charakter reakcji, co jest logicznym wyborem i pozwala na systematyczne zapoznanie czytelnika z istniejącym stanem wiedzy w tym zakresie. Co istotne, przegląd literatury nie ogranicza się jedynie do

mechanicznego wymienia kolejnych reakcji, ale często opatrzone są one krytycznym komentarzem oraz opisem ich zalet i wad. Pomimo, że literatura omówiona jest bardzo obszernie (88 schematów i ok. 150 cytowań), to oczywiście nie było możliwe przedstawienie wszystkich znanych reakcji. W tym kontekście Autorka dokonała moim zdaniem bardzo trafnego i reprezentatywnego doboru przykładów, co świadczy, że posiada ona stojącą na wysokim poziomie ogólną wiedzę teoretyczną i zorientowanie w temacie. W szczególności, co warto docenić, w każdym z podrozdziałów zacytowano pionierskie prace klasyczne, w tym pochodzące sprzed kilkudziesięciu lat. Jednocześnie dobór literatury obejmuje także pozycje najnowsze, prezentując aktualny stan wiedzy i umiejscawiając wyniki własne Doktorantki w szerszym kontekście. Jedynym poważniejszym niedopatrzeniem jest moim zdaniem praktycznie całkowite pominięcie metod syntezy allenów opartych o organokatalizę. Jest to tym bardziej zaskakujące, że Autorka często podkreśla wady związane ze stosowaniem metali przejściowych, których podejście organokatalityczne jest pozbawione. Dodatkowo, istotnym aspektem jest otrzymywanie allenów w sposób stereokontrolowany, gdzie organokataliza również się doskonale sprawdziła (powinna być, co najmniej zacytowana praca przeglądowa Li i współautorów: *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1212-1222). Z mniejszych uchybień, podrozdział dotyczący reakcji fotochemicznych również nie powinien się ograniczać jedynie do reakcji z użyciem fotokatalizatorów opartych o metale przejściowe. Dobrym przykładem mógłby być chociażby artykuł autorstwa koleżanek z IChO PAN, prof. Doroty Gryko i dr Katarzyny Rybickiej-Jasińskiej (*Org. Lett.* **2020**, *22*, 1018-102), opisujący fotochemiczną metodę syntezy allenów bez użycia fotokatalizatora w ogóle.

Badania własne Doktorantki, opisane w rozdziale 3, skupiają się na praktycznej realizacji koncepcji reakcji otrzymywania allenów zaprezentowanej we wstępie dotyczącym celów pracy. Rozdział ten obejmuje trzy główne części, tj. opracowanie efektywnych dróg syntezy substratów do reakcji, optymalizację warunków jej prowadzenia oraz przebadanie zakresu stosowalności i ograniczeń nowej metody. Na podstawie lektury rozdziału zakładam, że kolejność ta nie odpowiada dokładnie chronologii wykonywania poszczególnych eksperymentów. Rozumiem, że motywacją zastosowania takiego układu była chęć usystematyzowania prezentacji wyników. Osobiście uważam, że ciekawsza była by forma chronologiczna, ponieważ pozwalałaby ona na przedstawienie przyjętej strategii, toku rozumowania i sposobów szukania rozwiązań problemów napotkanych w trakcie pracy nad projektem.

Część dotycząca przygotowania substratów jest największa objętościowo i widać, że właśnie przygotowanie potrzebnych związków stanowiło największy nakład pracy. Nie jest to zaskakujące, raczej stanowi regułę w przypadku reakcji wewnątrzcząsteczkowych, a z taką mamy tutaj do czynienia, które z zasady wymagają czasochłonnych syntez związków wyjściowych zawierających już wszystkie elementy produktu docelowego. Jednakże można wywnioskować, że nieco wysiłku mogłoby być zaoszczędzone, gdyby Autorka przyjęła inną kolejność wykonywania doświadczeń. Mianowicie zsyntetyzowała ona (wpierw?) sporą kolekcję β -ketosulfonów z ugrupowaniem 2-benzotiazolowym, które potem niestety okazały się bezużyteczne, jako nie podlegające pożądanej reakcji. Oczywiście łatwo jest być mądrym po fakcie i tego typu sytuacje są normalne w pracy badawczej. Szczęśliwie większość pozostałych wysiłków syntetycznych była już ukierunkowana na związki z kompetentnym dla opracowanej reakcji podstawnikiem 1-fenyl-1*H*-tetrazolowym. Na wielkie uznanie zasługuje przygotowanie bardzo dużej grupy substratów zawierających różnorodne układy podstawień i różne podstawniki z odmiennymi grupami funkcyjnymi. Widać, że Autorka nie poszła po najmniejszej linii oporu, wręcz przeciwnie, zsyntetyzowała bardzo bogatą kolekcję związków pokrywającą szerokie spektrum możliwych substratów, uwzględniając ciekawe motywy molekularne. Co ważne, do ich

otrzymania konieczne była zastosowanie kilku odmiennych od siebie ścieżek syntezy oraz często specjalnie zoptymalizowanych warunków prowadzenia poszczególnych reakcji (np. użyto 4 różnych protokołów utleniania sulfidów do sulfonów, w zależności od substratu).

Optymalizacja warunków prowadzenia reakcji jest świadectwem wielkiej wytrwałości Kandydatki w dążeniu do wyznaczonego celu. Po wielu nieudanych próbach w końcu udaje jej się uzyskać 3% pożądanego produktu, by w wyniku dalszego wyczerpującego testowania poszczególnych parametrów dojść do satysfakcjonującego poziomu wydajności. Ostatecznie warunki są zaskakująco łagodne: reakcja przebiega w temperaturze pokojowej w 2 godziny, przy zastosowaniu dość słabej zasady – generowanego in situ 2,6-dimetylofenolanu sodu. Bardzo interesujący okazał się zakres zastosowania metody, ponieważ reakcja przebiega z syntetycznie użytecznymi wydajnościami praktycznie dla wszystkich zsyntezowanych substratów (poza **309**, **313b** i **314** – proszę o komentarz, ponieważ ich użycie nie jest w ogóle wspomniane w rozprawie). Jedynie w niektórych wyjątkowych przypadkach zaobserwowano tworzenie się produktów ubocznych, czy brak zachodzenia reakcji. W tym miejscu chciałbym wtrącić pewną uwagę krytyczną dotyczącą procedury doświadczalnej. Otóż Autorka zdecydowała się wykonać wszystkie reakcje otrzymywania allenów w jednakowej skali molowej, tj. 0,25 mmol substratu. Jest to skala ilość dość niewielka, owocująca relatywnie małymi masami izolowanych produktów w (zakresie 20-30 mg), zwłaszcza dla związków o niskich masach cząsteczkowych i tych uzyskiwanych z niższymi wydajnościami. Przy tak małych ilościach łatwo o relatywnie duże błędy w określaniu procentowej wydajności, zwłaszcza o jej obniżeniu w skutek utraty materiału. Optymalnym byłoby przeprowadzenie reakcji dających co najmniej 100 mg produktu (1 mg = 1% wyd.), co oczywiście nie zawsze jest możliwe. Wisienką na torcie stanowią wyniki uzyskane dla epimerycznych substratów **350a** i **350b** demonstrujące, że tworzenie allenu w sposób dominujący przebiega stereospecyficznie.

Na koniec, jako przyczynek do dyskusji w trakcie obrony, chciałbym prosić o omówienie przez Kandydatkę następujących punktów, które nie zostały wyczerpująco poruszone w rozprawie (co nie stanowi zarzutu – nie można oczywiście napisać o wszystkim), a jestem ciekaw jej opinii i wyjaśnień.

- 1) Przedyskutowane zalet i wad opracowanej metody, zwłaszcza w kontekście łatwości i modularności syntezy substratów, zakresu stosowalności, zgodności z zasadami zielonej chemii, także w porównaniu z innymi metodami syntezy allenów.
- 2) Przedyskutowanie trendów reaktywności oraz ich możliwych przyczyn dla różnie podstawionych substratów (Schemat 128).
- 3) Omówienie szczegółowego mechanizmu powstawania izomerycznych dienów w reakcji z niektórymi substratami (np. **340** i **341** na Schemacie 129) oraz omówienie możliwych przyczyn tworzenia się tego typu produktów ubocznych dla tych właśnie substratów, a ich barku dla innych.
- 4) Omówienie szczegółowego stereochemicznego przebiegu reakcji z epimerycznymi substratami **350a** i **350b**, w tym etapów odpowiedzialnych za konfigurację produktu, oraz zaproponowanie który enancjomer produktu powstaje z którego epimeru substratu z uzasadnieniem. Proszę również o omówienie chromatogramów z Rys. 6-11, ponieważ podane stosunki enancjomerów wizualnie wydają się nie odpowiadać tym na chromatogramach.

Podsumowując, badania opisane w rozprawie doktorskiej Pani mgr Alicji Wasilewskiej-Rosa stanowią oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Kandydatka opracowała metodę syntezy allenów, charakteryzującą się szeregiem zalet z praktycznego punktu widzenia oraz, z uwagi całkowicie nowe podejście do zagadnienia, posiadającą wysoki walor poznawczy. Praca doktorska co prawda nie może być zakwalifikowana do kategorii bardzo dobrych z uwagi na relatywnie małą ilość wyników, ale bez żadnych wątpliwości wypełnia ona zarówno wymagania zwyczajowe jak i ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 poz. 742 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie Pani mgr Alicji Wasilewskiej-Rosa do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.



Dr hab. Marcin Kałek