

Wydział Chemiczny

Politechnika Warszawska

### Recenzja

pracy doktorskiej mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz

#### **„Nowe reakcje karboanionów 2-nitroarylowych i ich azotowych analogów z wybranymi czynnikami elektrofilowymi prowadzące do powstania azotowych związków heterocyklicznych”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pani mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz została wykonana pod kierunkiem prof. Zbigniewa Wróbla w Zespole VII Instytutu Chemii Organicznej PAN. Jest to praca ściśle związana z tematyką badawczą Promotora, dotyczącą szeroko pojętej syntezy organicznej, ze szczególnym uwzględnieniem chemii związków heterocyklicznych. Stanowi ją cykl czterech artykułów naukowych, opublikowanych w latach 2021-2024 (*Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters*, *Synlett* i *Journal of Heterocyclic Chemistry*), poprzedzony wstępem literaturowym i streszczeniem (29 str., zatytułowanym „Badania własne”) zawartości wymienionych publikacji.

Celem Doktorantki było opracowanie prostych i praktycznych metod syntezy odpowiednio podstawionych pochodnych indolu, chinoliny i benzimidazolu. Zamierzeniem Autorki była konstrukcja bicyklicznych szkieletów tych heterocykli, a nie ich funkcjonalizacja. Znaczenie tych klas związków w chemii, medycynie, biologii itp. jest oczywiste. Doktorantka w części teoretycznej podaje przykłady ich zastosowań m.in. jako substancji czynnych w lekach. Literatura dotycząca metod syntezy skondensowanych dwupierścieniowych heterocykli zawierających atom azotu jest przeogromna. Wydawać by się mogło – cóż więcej można zrobić w tej dziedzinie? A jednak.

Mgr Walewska-Królikiewicz w pierwszej części rozprawy (4.2) opracowała syntezę pochodnych 2-trifluorometyloindoli drogą acylowania karboanionów pochodnych *o*-nitrotoluenu trifluorooctanem etylu i reduktywnej cyklizacji utworzonych nitroketonów. W tym miejscu przywołam wspomnienie sprzed dwudziestu lat. W roku 2004 prof. W. R. Dolbier na kolejnym European Symposium on Fluorine Chemistry w Poznaniu stwierdził, że w owym czasie substancje czynne niemal połowy wprowadzonych do użytku nowych leków to związki fluorowane. Nie wiem czy ten trend uległ zmianie; czy Doktorantka dysponuje aktualnymi danymi na ten temat?

Autorka zoptymalizowała rodzaj zasady niezbędnej do wytworzenia karboanionu *o*-nitrotoluenu oraz warunki redukcji. Na wielu przykładach wykazała, że według zaproponowanej przez nią metody otrzymuje się 2-trifluorometyloindole z reguły z wysokimi wydajnościami, bez konieczności wydzielenia i oczyszczania produktu acylowania. Sposób ten wykorzystuje proste i dostępne substraty (choć przydałoby się przedstawienie metod syntezy wyjściowych pochodnych *o*-nitrotoluenu, względnie źródeł ich pozyskania) oraz pozwala, co zostało wykazane, na bezproblemowe powiększanie skali procesów. Doktorantka zbadała i przedyskutowała wpływ podstawników w pierścieniu *o*-nitrotoluenu na wydajność reakcji Claisena. Na str. 33, wskutek niezręczności stylistycznej, mimo woli umniejsza swoje osiągnięcia: „Ze względu na silnie zasadowe środowisko reakcja nitrotoluenu zawierającego w pierścieniu grupę CN prowadziła do hydrolizy grupy cyjanowej do amidowej”. To zdanie sugeruje, że acylowanie karboanionu *o*-nitrotoluenu nie zaszło, dopiero z tekstu publikacji dowiadujemy się, że układ indolu powstał. Na str. 31 czytamy, że „[...] optymalny sposób prowadzenia reakcji polega na tym, że do roztworu [...] w temperaturze 0-50 °C dodaje się [...]”, w publikacji operacje te są prowadzone w temperaturze -50 °C.

W kolejnym rozdziale (4.3) badań własnych Doktorantka przedstawia sposób syntezy chinolin podstawionych w pozycji 4 grupą elektronoakceptorową (sulfonową, cyjanową i estrową). Polega on na kondensacji Knoevenagla aldehydu octowego z pochodnymi 2-cyjanometylo-, 2-metoksykarbonylometylo- i 2-*p*-toliliosulfonylometylonitrotoluenu (Autorka nazywa je aktywowanymi 2-nitrotoluenami), cyklokondensacji z utworzeniem pochodnych *N*-tlenku chinoliny i ich redukcji (odtlenieniu) do odpowiednich chinolin. W metodzie tej wykorzystywane są łatwo dostępne substraty i reagenty (nie stosuje się metali ciężkich), nie jest ona jednak ogólna. Dla poszczególnych substratów należało dobrać warunki i reagenty, często różniące się znacząco. Struktura substratów niekiedy okazywała istotny wpływ na przebieg procesów. Doktorantka w publikacji precyzyjnie i kompetentnie przedyskutowała zalety i ograniczenia metody. Sukces osiągnęła dzięki uporowi i pomysłowości. Lekturę tej części rozprawy utrudnia pomijanie przez Autorkę istotnych detali. Przykładowo, dopiero z publikacji dowiadujemy się, że ketony alkylidenowe (powstające w pierwszym etapie syntezy) nie tworzą produktów cyklizacji do *N*-tlenków chinolin, a ulegają w warunkach reakcji rozkładowi bądź tworzą inne niż oczekiwane związki.

Trzecia część rozprawy (4.4.1 i 4.4.2) dotyczy syntezy 1,2-dipodstawionych benzimidazoli z wykorzystaniem *N*-arylo- i *N*-alkilo-2-nitroanilin jako substratów. W oparciu o wcześniejsze prace Promotora rozprawy Doktorantka postanowiła przekształcić w substratach grupę nitrową w iminofosforanową. To podejście doprowadziło do opracowania eleganckiej metody syntezy 2-trifluorometylobenzimidazoli, polegającej na kondensacji (2-aryloamino)iminofosforanów z estrem lub bezwodnikiem kwasu trifluorooctowego. Kontynuując badania w tym kierunku poddała (2-

alkiloamino)iminofosforany (bez ich wydzielania) cyklokondensacji z disiarczkiem węgla, ditlenkiem węgla, izocyjanianami alkilu, chlorkami, estrami i bezwodnikami kwasów karboksylowych. Procesy te prowadzą do pochodnych 1-alkilobenzimidazoli w prosty sposób i z wysokimi wydajnościami, co Autorka wykazała na bardzo wielu przykładach.

Przedstawione badania oceniam wysoko. Stwierdzam, że wszystkie cele, które mgr Walewska-Królikiewicz postawiła przed sobą w trakcie realizacji pracy: „opracowanie nowych metod syntezy wybranych klas związków heterocyklicznych”, „dostępność i koszt wyjściowych związków”, „łatwość realizacji poszczególnych procesów”, „możliwość realizacji syntezy w skali wielogramowej”, „eliminacja kosztownych bądź niedogodnych reagentów, takich jak metale, drogie katalizatory, oraz drastycznych warunków reakcji” (wszystkie cytaty ze str. 13) zostały zrealizowane rzetelnie i profesjonalnie. Nie jestem ekspertem, wydaje mi się jednak, że uzyskane rezultaty mają zdolność patentową, czy wyniki doktoratu zostały opatentowane?

Przedstawione w *Supplementary materials* do publikacji przepisy preparatywne i widma nie budzą wątpliwości, zarówno co do sposobu postępowania, jak i identyfikacji produktów. Podkreślę też, że opublikowanie wyników pracy w czterech artykułach świadczy o ich pozytywnej weryfikacji w procesie redakcyjnym. Swoje wyniki Autorka przedstawia w formie bezosobowej, osobiście wolę osobową, ale to subiektywne stwierdzenie. Warto wspomnieć, że oprócz wymienionych na początku publikacji związanych z doktoratem mgr Walewska-Królikiewicz jest współautorką pięciu innych prac opublikowanych w latach 2013-2015. Wszystkie dotyczą syntez azotowych związków heterocyklicznych.

Pewien niedosyt budzi u recenzenta wstęp literaturowy (3.2, 14 stron). Zacytuję: „Przegląd literaturowy ma na celu przedstawienie podstawowych metod otrzymywania niektórych [...] związków heterocyklicznych [...] jest zaledwie szkicem tematu. Wybór przedstawionych metod jest subiektywny i całkowicie wyłącza z opisu metody rodnikowe.” To oczywiście święte prawo Autorki, ale przedstawienie na czternastu stronach metod syntezy indoli, chinolin i benzimidazoli to raczej szkic szkicu, z konieczności bardzo powierzchowny. Czy nie lepiej byłoby skupić się na jednej klasie związków, np. indolu? Ograniczę się do uwag związanych z tym podrozdziałem. Brakuje mi przynajmniej kilku odsyłaczy do dzieł, nazwałbym je fundamentalnych, na przykład do monografii *Indole ring synthesis: from natural products to drug discovery*, red. G. W. Gribble, J. Wiley & Sons, 2016. Autorka rozpoczyna od klasycznej syntezy Fischera, której ideę przedstawia ogólnym równaniem. A przecież mechanizm tej reakcji nie jest oczywisty i warto byłoby kilka słów na ten temat napisać. Siedem linijek poświęca następnie na wyliczenie modyfikacji reakcji Fischera, co świadczy o dobrej znajomości literatury, brakuje jednak odsyłaczy. Doktorantka – zbyt skrótowo moim zdaniem –

wspomina o syntezie wykorzystującej pochodne *o*-nitrofenyloacetonitrylu, natomiast całkowicie pomija chyba najbardziej ogólną i najprostszą, jednoetapową metodę syntezy szkieletu nitroindoli, w której wykorzystuje się reakcję *m*-nitroanilin z ketonami (M. Mąkosza i wsp., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 5395) lub nityrami (M. Mąkosza i wsp., *Heterocycles*, 2000, 52, 533). W procesach tych nie ma etapu redukcji, a z grupą nitrową można przecież zrobić prawie wszystko, łącznie z jej usunięciem.

Omawiając syntezę Skraupa chinoliny Doktorantka niezbyt fortunnie cytuje oryginalną pracę z 1880 r., gdzie produkt otrzymano z wydajnością zaledwie 29%, co nie zachęca do stosowania tej, ważnej do dziś, reakcji. W preparatyce Vogela znajdujemy przepis deklarujący wydajność 50% (*Preparatyka organiczna*, wyd. III, WNT 2006, str. 1148). Oczywiście uwagi związane ze wstępem literaturowym mają charakter dyskusyjny.

Praca doktorska pani mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz wnosi istotny element nowości naukowej w dziedzinie metod syntezy związków heterocyklicznych, spełnia ustawowe i zwyczajowe warunki stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uwagi redakcyjno-techniczne:

Praca zawiera niewielką, ale zauważalną ilość literówek oraz niezręczności stylistycznych, które zaznaczyłem w tekście.

str. 15, ods. 4a – Niekompletny (strona?).

str. 17, schemat 7 – Brak konsekwencji w stosowaniu wzorów kreskowych; skrót DMF-DMA niezbyt fortunny – chodzi o acetal dimetylowy *N,N*-dimetyloformamidu.

str. 17, ods. 13 – Brakuje dopisku *Coll. Vol.* przed 7.

str. 18, schemat 8 – Powinno być  $R^1$ ,  $R^2$ , a nie  $R_1$ ,  $R_2$ .

str. 20, ods. 22c – Niekompletny (wydawca?).

str. 20 – Ten sam związek Autorka nazywa *o*-fenylenodiamina albo *o*-aminoanilina, należało ujednoczyć.

str. 21, wiersz pierwszy od góry – „Warunki reakcji mają działanie redukujące” ☺

str. 24 – „[...] najbardziej prawdopodobny przebieg reakcji jest poprzez utworzenie [...]” ☺

str. 25 – Brak odsyłacza do syntezy Combresa (schemat 22).

str. 25, wiersz 5 od góry – „Ogrzewanie [...] może prowadzić do dekarboksylacji [...]” – powinno być: prowadzi.

str. 30, ods. 49k i 49n – To samo czasopismo, różne skróty.

str. 31, wiersz 9 od góry – „[...] dobór [...] zasady do wytworzenia nitrotoluenu [...]” – chodzi o karboanion nitrotoluenu.

str. 40, wiersz 9 od dołu – „Podstawniki wyciągające elektrony”. Żargon.

str. 40, pierwszy wiersz od dołu – *Tetrahedron*, a nie *Tetrahedron Letters*.

str. 49, wiersze 5-6 od dołu – „Próba [...] nie pozwoliła na uzyskanie produktu” ☺

str. 52, wiersz 5 od dołu – Na schemacie 48, a nie 47.

