



Politechnika Wrocławska

Dr hab. inż. Rafał Kowalczyk

Wrocław, 18.06.2024

Politechnika Wrocławska

Wydział Chemiczny

Tel.: 71 320 40 39

rafal.kowalczyk@pwr.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Fluorowane nitryloiminy jako unikatowe bloki budulcowe do zastosowań w syntezie organicznej” autorstwa mgr Anny Kowalczyk.

Rozprawa doktorska Pani Anny Kowalczyk przedstawiona do recenzji dotyczy reakcji cykloaddycji lub annulacji głównie nitryloimin zawierających grupę $-CF_3$ z dipolarofilami lub estrami aminokwasów, prowadząc do szeregu heterocyklicznych pochodnych, pośród których można doszukać się struktur o potencjalnej aktywności fizjologicznej. Przedstawiona w rozprawie tematyka badawcza wpisuje się doskonale w nurt badań realizowanych w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Autorka rozprawy wykorzystuje dodatkowo, i z powodzeniem do tego celu metody mechanochemii na drodze bezrozpuszczalnikowego mielenia w młynie miksującym. Jest to niewątpliwie zwrot w kierunku bardziej racjonalnego gospodarowania zasobami surowców uzyskiwanych z ropy naftowej, jak rozpuszczalniki. W mojej ocenie recenzowana rozprawa doktorska Doktorantki stanowi wartościowe rozszerzenie puli dostępnych produktów i rozszerza paletę zastosowań fluorowanych nitryloimin do syntezy nowych związków heterocyklicznych.

Rozprawa Pani Anny Kowalczyk jest zgrabnie wydaną książką będącą zbiorem sześciu artykułów powiązanych tematycznie. Prace te zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym o obiegu międzynarodowym. Dysertacja zredagowana jest w języku polskim i posiada wyodrębnione streszczenie w języku polskim i angielskim. Ponadto zawiera wykaz publikacji i bogatą listę wystąpień konferencyjnych. Autorka przywołuje w bibliografii 100 pozycji literaturowych w jednolitym formacie wraz z numerami DOI, co znacznie ułatwia dostęp do artykułów. Rozprawa opatrzona jest oświadczeniami o wkładzie merytorycznym

Autora w przypadku publikacji wieloautorskich. Ich treść wskazuje na rolę Autora tak w pracach badawczych, jak i w przygotowaniu publikacji.

Tuż po spisie treści, Autorka rozprawy przedstawia *Komentarz do rozprawy doktorskiej*, który stanowi *de facto* wprowadzenie do tematyki poruszanej w pracach oryginalnych. Poprzez skrótowe wykazanie roli związków fluoroorganicznych jako substancji biologicznie czynnych Doktorantka przechodzi do szczegółowego przedstawienia strategii i wykorzystania przede wszystkim trifluorowanych prekursorów dipoli w reakcjach cykloaddycji albo substratów w reakcjach annulacji.

Wprowadzenie stanowi zwartą całość i wskazuje na istniejące problemy badawcze, a także dalsze perspektywy syntetyczne w dyskutowanym podejściu do syntezy. Całość tej części podana jest w zgrabnej formie edytorskiej. Rysunki i oznaczenia związków i schematów są z reguły jednoznaczne, zwłaszcza od momentu jasnego rozróżnienia roli związku oznaczonego jako **80**. Pomimo tego, że materiał zawarty w tej części to ciekawa lektura o przyjemnych walorach wizualnych i merytorycznych, w moim odczuciu brak w tym miejscu dyskusji na mechanizmy cykloaddycji, szczególnie transformacji ciekawego dipola, jakim są trifluorowane nitryloiminy. We wstępie, w mojej ocenie, warto byłoby również wyraźnie nadmienić zalety, jakie niosą ze sobą metody mechanochemii w syntezie organicznej, a zwłaszcza w reakcjach cykloaddycji. W trakcie lektury rozprawy na stronach 35 i 36 natrafiłem na pewną nieścisłość albo ciekawostkę związaną ze słowami: [...] *obniżeniem energii orbitalu HOMO wraz z nieznacznym podwyższeniem energii orbitalu LUMO*. Zmiana energii orbitali HOMO i LUMO w teorii OM związana jest z występowaniem identycznego trendu zmian poziomu energii obu orbitali w tej samej cząsteczce. Tym samym obniżenie energii orbitalu HOMO wiąże się również z obniżeniem energii orbitalu LUMO. Ponadto, produkt reakcji Hecka wskazany w Schemacie 44 powinien zawierać wiązanie podwójne i być cząsteczką pirazolu, a nie pirazoliny.

Podsumowanie *Komentarza* zawarte na stronie 62 rozprawy jasno wskazuje na istotę podejmowanych badań i stanowi zgrabne nawiązanie do części p.t. *Omówienie rezultatów badań własnych*, będących hermetyczną próbą nakreślenia szczegółowych kierunków badań podejmowanych przez Doktorantkę. Warto podkreślić, że cele wskazano w sposób jasny.

Dalszą część dysertacji stanowią skrótowe opisy badań składające się na treść przytaczanych prac oryginalnych, które zostały poprzedzone barwnym punktem dotyczącym syntezy prekursorów nitryloiminy, po której Autorka przechodzi do omówienia ich reakcji z benzydem generowanym *in situ* za pomocą TBAF. Fluorek amoniowy wykorzystano również do otrzymywania dipola. Jednak zarówno w opisie jak i w oryginalnej pracy nie odnalazłem detali dotyczących postaci użytego źródła fluorku, który z natury higroskopijny, mógłby potencjalnie wpływać na odtwarzalność reakcji.

W omówieniu wyników Autorka podejmuje ciekawy wątek selektywności reakcji na przykładzie reakcji z naftynem. Z reguły, użyte w pracy prekursory benzynów nie pozostawiają dyskusji co do regioselektywności reakcji. Jednakże przypadek naftynu wydaje się interesujący pod względem dystrybucji produktów i faktu, czy udało się wyizolować i scharakteryzować pozostałe produkty poza oczekiwanym? Równie interesujące wydaje się zastosowanie praktyczne używanej metodologii, co zostało z powodzeniem wykorzystane podczas efektywnej syntezy trifluorowanego analogu *Lonidaminy*.

Kolejna i najobszerniejsza część rozprawy dotyczy omówienia reakcji fluorowanych nitryloimin z układami α,β -nienasyconymi, jak chalkony oraz acykliczne lub cykliczne enony, stanowiące treść prac oryginalnych oznaczonych przez Autorkę jako D2 do D4. Warto podkreślić, że reakcje enonów, za Komentarzem do badań, stanowiły grupę niezbadanych lub mało eksploatowanych dipolarofili w reakcjach z nitryloiminami. Niesymetrycznie podstawione wiązanie wielokrotne enonów generują potencjalnie problemem regioselektywności reakcji cykloaddycji. Jednak prace Doktorantki dowodzą, że transformacje tych układów w warunkach standardowych, jakimi były reakcje prowadzone w roztworze, cechują się wysoką selektywnością, prowadząc do jednego tylko regioizomeru i diastereomeru w postaci pary enancjomerów (co powinno być wskazane na Schemacie 67). Zrozumiałe jest, że istota pracy autorki to dalsze przekształcenia otrzymanych cykloadduktów w achiralne pirazole i problem syntezy stereoselektywnej nie jest istotny z punktu widzenia osiąganego celu. W tym miejscu warto w mojej ocenie zapytać o to, czy podejmowano próby enancjoselektywnego prowadzenia tej reakcji celem otrzymania jednego cykloadduktu w postaci jednego i czystego optycznie diastereomeru?

Istota selektywności reakcji to motyw przewodni w tej części rozprawy. Jednakże nie odnalazłem wzmianki o dwóch niezwykle ciekawych aspektach, jakimi są utrata regioselektywności reakcji prowadzonej w młynie miksującym, a także pogłębionej dyskusji nad zmianą kierunku reakcji w zależności od typu rozpuszczalnika podczas utleniania pirazolin. W przypadku ostatniej transformacji, próbę racjonalizacji obserwowanych wyników można odnaleźć podczas lektury publikacji Autorki w *Molecules* z roku 2022, jednak wydaje mi się, że wzmianka ta mogłaby stanowić również integralną część tej części rozprawy istotnie wpływając na jej atrakcyjność.

Naturalnym rozwinięciem badań nad reaktywnością i aplikacjami syntetycznymi nitryloimin stanowią badania Autorki, w których w roli dipolarofili, wykorzystano cykliczne enony. Bicykliczne pirazoliny, ponownie otrzymywane z wysoką regio- i stereoselektywnością, przekształcano w kwasy karboksylowe lub w jednym przypadku, w pirazol. Wykazane zostało przy tym, że reakcje prowadzone z użyciem metod mechanochemii, prowadzone w miksującym młynie kulowym, zachodzą z większą wydajnością i znacznie krótszym czasie w porównaniu z warunkami klasycznymi dla reakcji w roztworze. Należy domniemywać, że w obu przypadkach, otrzymywane te same produkty, a zatem mielenie nie wpływało na kierunek reakcji. Podobnie jak w

powyższym przypadku, niedosyt budzi brak modelu obrazującego regioselektywność reakcji lub wskazanie istotnych czynników (na przykład na gruncie teorii orbitali molekularnych) przemawiających za obserwowanym kierunkiem reakcji. W tym miejscu zasadne jest również pytanie, dlaczego reakcje cyklicznych enonów prowadzone w młynie są w pełni selektywne, podczas gdy analogiczna transformacja w przypadku chalkonów prowadzi do dwóch różnych adduktów. Dodatkowo, z treści dyskusji dotyczącej syntezy pochodnej karwonu (**137e**) odniosłem wrażenie, że produkt powstał w warunkach mielenia. Czy reakcja prowadzona w roztworze zakończyła się niepowodzeniem? Ponadto, czy Autorka rozprawy analizowała związek **137e** metodami NOESY lub ROESY celem potwierdzenia wzajemnej relacji podstawników w produkcie?

Podsumowując część badań związanych z cykloaddycjami do enonów, warto podkreślić, że prace wchodzące w jej skład to ciekawy materiał do dyskusji, imponujące przykłady selektywności reakcji oraz wykazanie, że transformacje te są istotnie wspomagane w warunkach mechanochemii. Aspekt wykorzystania mechanochemii pozostawia jednakże kilka pytań dotyczących doboru warunków reakcji w młynie, która wykracza liczbą możliwych parametrów optymalizacji, również niewystępujących podczas prowadzenia reakcji w roztworze. Nie odnalazłem tych danych w materiałach dodatkowych do wskazanych prac. Czy warunki podane w rozprawie oraz publikacjach oryginalnych były dobrane arbitralnie, czy też były pokłosiem często żmudnych poszukiwań optymalnych parametrów mielenia jak czas mielenia, częstotliwość uderzeń, ilość i rodzaj kul mielących, a w końcu ilości substancji w komorze młyna względem objętości komory? Ponadto, czy Doktorantka badała wpływ wypełniaczy lub śladowych ilości rozpuszczalnika na efektywność mielenia lub poprawy właściwości mechanicznych powstającej mieszaniny?

Wspomaganie przebiegu reakcji przez w warunkach mechanochemii Autorka wykazała również w przypadku reakcji annulacji nitryloimin z estrami aminokwasów. Dzięki użyciu młyna kulowego, reakcje wymagały zaledwie 15 minut prowadząc do oczekiwanego produktu **143a**, co w roztworze (THF) wymagało sześciu godzin w temperaturze wrzenia. Wobec znacznego przyspieszenia reakcji w młynie, dalsze reakcje (Schemat 73) prowadzono jednak w tetrahydrofuranie przez szesnaście godzin w temperaturze pokojowej. Udowodniono przy tym, że obecność trietyloaminy i pozostałych warunków reakcji nie wpływa na erozję czystości optycznej produktów i substratów. Jednakże warto uściślić, czy analiza składu enancjomerycznego badanych próbek dotyczyła wydzielonych substancji, czy też analizowana została surowa mieszanina poreakcyjna. W efekcie otrzymano szereg trifluorometylowanych produktów bicyklicznych na drodze reakcji (3+3)-annulacji, których pochodne badano w kierunku aktywności przeciwgrzybiczej i przeciwnowotworowej, co stanowi niejako klamrę wskazującą także na potencjał, jaki niesie większości produktów otrzymywanych przez Autorkę rozprawy.

W podsumowaniu recenzji chciałbym podkreślić, że cele badawcze zdefiniowane w rozprawie zostały zrealizowane. Zbiór publikacji, na który składa się krótki przegląd literaturowy i pięć publikacji z oryginalnymi

wynikami eksperymentów to zbiór tematycznie ściśle powiązanych artykułów. Rozprawa doktorska została przygotowana w sposób staranny. Nie znaleziono uchybień merytorycznych. Sposób prowadzenia narracji posługuje się reguły, poza nielicznymi anglicyzmami, poprawnym językiem naukowym. Nieliczne błędy wskazane powyżej nie umniejszają wagi rozprawy. Oprawa graficzna i jakość rysunków jest poprawna. Związki scharakteryzowane w suplementach do publikacji nie pozostawiają wątpliwości o co do ich tożsamości i czystości. Dodatkowym atutem są analizy składu pierwiastkowego produktów.

Na podstawie wyżej przytoczonych wniosków oświadczam, że rozprawa doktorska Pani mgr Anny Kowalczyk spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Tym samym wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.



18.06.24

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA
KATEDRA CHEMII BIOORGANICZNEJ
(K16W03D10)

50-370 Wrocław, Wybrzeże Wyspiańskiego 27
tel. 71 320 24 27
NIP 8960005851

(3)