

Prof. dr hab. Piotr Kielbasiński
Kierownik Zakładu Chemii Heteroorganicznej
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk
ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź
Tel: (42) 680 32 21; 681 58 32; Fax.: (42) 680 32 61
E-mail: piokiel@cbmm.lodz.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr Pauliny Barbary Grzelak

zatytułowanej

***Reakcje tia-Dielsa-Aldera z wykorzystaniem tioketonów oraz tiochalkonów
jako aktywnych heterodienofili lub heterodienów.***

Związki tiokarbonylowe, takie jak tioaldehydy, tioketony, w tym tiochalkony oraz tionoestry, uważane były przez długi czas jako mało użyteczne substraty w syntezie organicznej z uwagi zarówno na ich ograniczoną trwałość, jak i mało zachęcający zapach. Przyznam się, że jako człowiek, który swoje przeżył pracując w początkach swojej kariery z kwasami mono- i ditiokarboksyłowymi oraz ich tiobezwodnikami, z podziwem obejrzałem tytuł ocenianej pracy doktorskiej i odwagę Doktorantki podejmującej się realizacji tej trudnej tematyki. Okazało się jednak, że nie wszystkie pochodne tiokarbonylowe zasługują na tak złą opinię i dlatego w literaturze chemicznej w ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania ich zastosowaniem w syntezie organicznej i w badaniach mechanizmów reakcji. Przedstawiona do recenzji praca mgr Pauliny Grzelak wpisuje się w ten ciekawy trend, będąc jednocześnie fragmentem szerszego planu badawczego w ramach tematyki realizowanej w katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii UŁ przez zespół profesora Grzegorza Mlostonia, który zajmuje się nią od dawna, a ostatnio opublikował w tej dziedzinie szereg istotnych wyników.

Recenzowana dysertacja różni się od tradycyjnych prac tym, że zasadniczą jej część stanowi sześć publikacji wieloautorskich, w tym jednej pracy przeglądowej, w której mgr P. Grzelak jest autorką korespondencyjną. Publikacjom tym towarzyszą: „Komentarz do rozprawy doktorskiej” „Cel i zakres pracy” oraz „Omówienie wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej”. Całość uzupełniają „Streszczenie w języku polskim”, „Streszczenie w języku angielskim”, „Podsumowanie”, życiorys i przebieg pracy naukowej Autorki, opis Jej pozostałej działalności naukowej oraz oświadczenia wszystkich

współautorów dotyczące ich udziału w poszczególnych artykułach. Taka formuła rozprawy doktorskiej nieco ułatwia pracę recenzentowi, gdyż publikacje, które ukazały się drukiem, musiały już zostać wcześniej zrecenzowane przez niezależnych ekspertów, a ich walory docenione. Oczywiście nie zwalnia to recenzenta z obowiązku merytorycznej oceny całej pracy.

W liczącym 25 stron „Komentarzu do rozprawy doktorskiej”, z podtytułem „Wstęp”, Autorka omawia znaczenie związków tiokarbonylowych i rosnące zainteresowanie ich zastosowaniem jako superdienofili i superdipolarofili, a następnie dokonuje przeglądu literatury ściśle związanej z tematyką dysertacji, w tym dotyczącej syntezy tioketonów i tiochalkonów, ich zastosowania w syntezie związków heterocyklicznych oraz zastosowania technik niekonwencjonalnych w syntezie organicznej. Ta część pracy jest napisana zwięźle i zrozumiale i daje jasny obraz zamiarów badawczych Autorki. Chociaż generalnie nie mam zastrzeżeń do tego fragmentu pracy, pozwalam sobie, z obowiązku recenzenta, zwrócić uwagę na pewne drobne błędy i nieścisłości.

1. Str. 13 wiersz 11 od góry: nieprawidłowy jest wzór jednego z kwasów Lewisa; powinno być $AlPW_{12}O_{20}$.
2. Str. 16, wiersz 11 od góry: wzmiankowane tu fluorowane chalkony **2G** i **2F** nie są pokazane w odpowiednim miejscu; pojawiają się dopiero na stronie 42 i 43.
3. Str. 17, Schemat 4: obie struktury związku **3a'** są błędne, brak atomu siarki pomiędzy atomami fosforu.
4. Str. 18, Schemat 5: brak podpisów pod podstawnikami: **a** pod wzorem adamantanotionu, **b** pod wzorem 3-tiokso-2,2,4,4-tetrametylocyklobutanonu.

Liczące w sumie 20 stron „Cel i zakres pracy” oraz „Omówienie wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej” ułatwiają zorientowanie się w tematyce dysertacji i stanowią przewodnik po załączonych publikacjach. Analizując wyniki badań własnych Autorki chciałbym podkreślić, że jestem pod wrażeniem dużej liczby przeprowadzonych przez Nią eksperymentów. Jak już wspomniałem, są one zawarte w pięciu oryginalnych publikacjach zamieszczonych w znaczących czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz streszczone we wzmiankowanym powyżej bardzo dobrze i jasno napisanym „Omówieniu wyników...” Ponieważ nie wydaje się celowe szczegółowe omawianie wszystkich publikacji, ograniczę się do ogólnego podsumowania, skrótowego omówienia najbardziej interesujących osiągnięć i kilku uwag.

Dysertacja obejmuje szereg prac, których wspólnym mianownikiem jest zastosowanie w reakcjach cykloaddycji samej grupy tiokarbonylowej lub we współdziałaniu ze sprzężonym

podwójnym wiązaniem C=C. Chociaż tytuł dysertacji mówi tylko o cykloaddycji 1,3-dien-Dielsa-Aldera, praca obejmuje również badania opisujące po raz pierwszy reakcje addycji [3+2], w których grupa tiokarbonylowa odgrywa rolę dipolarofila.

Do najważniejszych osiągnięć należy zaliczyć następujące wyniki:

1. Udowodnienie superdienofilowego charakteru grupy tiokarbonylowej w reakcji tioketonów hetarylowych z nieaktywowanymi dienami-1,3 i udokumentowanie udziału mechanizmu dwurodnikowego (publikacja D-2).
2. Wykazanie reaktywności tioketonów hetarylowych, jako 1-tia-1,3-dienów z włączeniem pierścienia hetarylowego jako fragmentu dienu, w reakcjach cykloaddycji z aktywowanymi dienofilami acetylenowymi. Zastosowanie po raz pierwszy wariantu wysokociśnieniowego i udowodnienie, że jedynie w umiarkowanym stopniu poprawia on efektywność reakcji (publikacja D-3).
3. Użycie tiochalkonów jako innych efektywnych 1-tia-1,3-dienów w reakcjach regioselektywnych cykloaddycji z dienofilami acetylenowymi i udowodnienie, że zastosowanie w tym przypadku wariantu z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego spowodowało znaczną poprawę efektywności procesu (publikacja D-4).
4. Przeprowadzenie po raz pierwszy reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej z wykorzystaniem tiochalkonów jako dipolarofili i wykazanie że, spośród dwóch potencjalnych centrów dipolarofilowych, jedynie ugrupowanie tiokarbonylowe C=S uczestniczy w reakcji z dipolem. Ponadto stwierdzenie, że obecność ugrupowania silnie elektronoakceptorowego, takiego jak grupa trifluorometylowa, jest niezbędnym warunkiem aktywacji niektórych dipoli (publikacja D-5).
5. Zastosowanie ylidów tiokarbonylowych, w szczególności tworzonych in situ tiokarbonylo-S-metanidów, w reakcji cykloaddycji [3+2] z trifluorometylowymi pochodnymi chalkonów (szkoda, że nie udało się otrzymać tiochalkonów zawierających grupę trifluorometylową) i wykazanie, że chemoselektywność tej reakcji zależy od położenia grupy trifluorometylowej w cząsteczce chalkonu (publikacja D-6).

Oceniając uzyskane przez Doktorantkę wyniki należy podkreślić ich oryginalność i wartość merytoryczną, docenioną już przez recenzentów publikacji zamieszczonych w czasopiśmie i opracowaniach o zasięgu międzynarodowym. Trzeba również dodać, że przedstawione w dysertacji rezultaty świadczą o dużej zręczności Autorki, która poradziła sobie z trudną materią przy wykonywaniu prac eksperymentalnych oraz o dobrym

opanowaniu metod analitycznych, stosowanych w sposób niepozostawiający wątpliwości co do rzetelności przedstawianych danych i prawidłowości określenia struktur opisywanych produktów. Pozytywnie ocenić należy również stronę edytorsko-redakcyjną rozprawy oraz logiczną i jasną prezentację materiału. Praca jest napisana bardzo dobrą polszczyzną, ze szczególną dbałością o prawidłowe stosowanie nazw i wyrażen chemicznych, co zasługuje na szczególne podkreślenie w kontekście zanikających umiejętności pisania w języku ojczystym.

Korzystając ponownie z przywileju recenzenta, pozwolę sobie jednak na kilka drobnych uwag i komentarzy dotyczących badań własnych Autorki.

1. Zawarte w publikacji D-5 stwierdzenie: „może być rozpatrywany mechanizm uzgodniony (concerted) ale niesynchroniczny (non-synchronous)”, chociaż już ocenione przez recenzentów, pozostawia pewien niedosyt zarówno jeśli chodzi o jego dokładne znaczenie, jak i niepoparte dowodami przyjęcie możliwości jego operowania w opisywanym przypadku. Warto byłoby to wyjaśnić.
2. Nieco razi niekonsekwencja w nomenklaturze - podstawnik tienylowy, nazywany jest czasem tiofenylowym. Autorka używa tych nazw naprzemiennie (np. str. 21 i 32), nawet w publikacji D-2, nota bene już ocenionej przez innych recenzentów. Moim zdaniem nazwa „tienyl” jest powszechnie akceptowana w literaturze, chociaż sam mam wątpliwość jak nazwać analog selenowy...
3. Schemat 2, str. 33: związek **17** wydaje się być niewłaściwie narysowany. Należałoby przesunąć podwójne wiązania w prawym pierścieniu fenyłowym tak, aby można było narysować podwójne wiązanie egzo do tego pierścienia. Dopiero wtedy można będzie mówić o migracji wodoru 1,3 prowadzącej do re-aromatyzacji pierścienia.
4. W kilku miejscach znaleźć można wyrażenie „dienofile acetylowane” zamiast „acetylenowe” (np. tytuł w rozdziale 6.2, str. 36, wiersz 11 od dołu). Podejrzewam, że może to być nadgorliwość komputera Doktorantki, który wie lepiej jak ma wyglądać określony wyraz.
5. Schemat 29, str.43: podpis pod produktem reakcji powinien brzmieć **2Ga-d**, a w dalszej części dobrze byłoby przypisać oznaczenia **a,b,c,d** poszczególnym podstawnikom.
6. Schemat 29 (ponownie ten sam numer, chyba pomyłka w numeracji), str.45: błąd w zapisie struktury **36a-c**, zamiast R^1 powinno być R^3 .

W podsumowaniu stwierdzam, że oceniana praca wnosi poważny wkład w rozwój zastosowań związków tiokarbonylowych w syntezie organicznej, w szczególności w otrzymywanie interesujących związków heterocyklicznych. Zapowiadane przez Doktorantkę we wstępie założenia i zamiary dotyczące syntez wybranych związków zostały w pełni i dużym powodzeniem zrealizowane. Wyniki zostały opublikowane w sześciu artykułach o sumarycznym IF = 10.2, 140 pkt. MNiSW. O zaangażowaniu Doktorantki świadczy jeszcze Jej udział w trzech innych publikacjach, niewchodzących w skład pracy doktorskiej. Oświadczenia pozostałych współautorów publikacji wskazują na decydujący lub co najmniej poważny udział Doktorantki w ich przygotowaniu. Uzyskane wyniki oraz sposób ich interpretacji i prezentacji dowodzą dużej wiedzy Autorki w dziedzinie syntezy organicznej. Przedstawione w recenzji drobne uwagi krytyczne, głównie dotyczące nazewnictwa i strony formalnej, nie wpływają na ogólną wysoką ocenę rozprawy.

W związku z powyższym uważam, że recenzowana praca doktorska spełnia wszelkie wymagania stawiane tego typu rozprawom przez Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (z późniejszymi zmianami) i niniejszym występuję z wnioskiem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Pani mgr Pauliny Grzelak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, wielkość przedstawionego materiału doświadczalnego i bardzo dobry sposób jego prezentacji oraz fakt opublikowania rezultatów w sześciu publikacjach w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, wnoszę do Rady Wydziału o przyznanie wyróżnienia jej Autorce, Pani mgr Paulinie Grzelak



Łódź, 1 czerwca 2017 r.