



UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU

Wydział Chemii

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7  
tel. 56 611 4302, fax 56 611 4526

dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK  
Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Toruń, 6 czerwca 2017r.

### Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Pauliny Barbary Grzelak pt. **„Reakcje *tia-Dielsa-Aldera* z wykorzystaniem *tioketonów* oraz *tiochalkonów* jako aktywnych heterodienofili lub heterodienów”** wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej, Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Grzegorza Mlostonia i promotora pomocniczego dr Katarzyny Urbaniak przedstawionej jako monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Pauliny Grzelak obejmuje sześć spójnych tematycznie publikacji, w tym pięć prac o charakterze eksperymentalnym oraz jeden artykuł przeglądowy. Artykuły naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2015-2017, wszystkie w renomowanych czasopismach z tzw. „Listy Filadelfijskiej”, *dwie prace w Chem. Heterocyclic Comp.* (IF = 0,815) i po jednej pracy w *Beilst. J. Org. Chem.* (IF = 2,697), *J. Sulfur Chem.* (IF = 0,945), *Synthesis* (IF = 2,652) oraz *J. Fluorine Chem.* (IF = 2,213). Sumaryczny IF dla recenzowanych prac to 10,137, co stanowi 140 punktów MNiSW i świadczy o bardzo dobrym poziomie zaprezentowanych prac. Do publikacji został załączony trzydziestosześciostronicowy komentarz obejmujący wstęp, cel i zakres pracy, omówienie wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej i podsumowanie. Integralną część nadesłanych materiałów stanowi streszczenie w języku polskim i angielskim, życiorys naukowy doktorantki oraz informacja na temat pozostałej

działalności doktorantki, z której wynika, że była ona wykonawcą w dwóch grantach NCN i jednym grantie dla Młodych Naukowców UŁ oraz, że jest dodatkowo współautorem trzech publikacji nie wchodzących w skład pracy doktorskiej. Wyniki doktorantki były prezentowane na zjazdach w formie 7 komunikatów ustnych i jedenastu komunikatów posterowych. Do pracy autorka załączyła kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów, z których wynika, iż pani Paulina Grzelak miała wiodącą rolę w prowadzonych eksperymentach, ustalaniu struktury otrzymanych związków i pracach związanych z przygotowaniem manuskryptów do publikacji.

Celem badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej było otrzymanie tioketonów i tiochalkonów zawierających w swojej strukturze fragmenty aryłowe i hetaryłowe pochodne furanu, tiofenu, selenofenu i pirolu, a następnie zbadanie ich reaktywności w reakcjach [4+2]-cykloaddycji (hetero-Dielsa-Aldera) jako dienofili i heterodienów oraz w reakcjach [3+2]-cykloaddycji jako dipolarofili. Tematyka ta wpisuje się w szerszy nurt badań nad syntezą i badaniem mechanizmów reakcji cykloaddycji prowadzonych w grupie profesora Grzegorza Młostonia.

Zaproponowane badania są interesujące zarówno z uwagi na opracowanie nowych metod syntezy związków heterocyklicznych, zbadanie kierunku reakcji addycji i mechanizmów reakcji, ale również na aplikacyjny charakter otrzymanych pochodnych. Bardzo dobrym przykładem możliwości wykorzystania w syntezie badanych pochodnych tiokarbonylowych może być praca przeglądowa przygotowana przez doktorantkę dotycząca zastosowań tiobenzofenonu w syntezie szeregu 3-, 4-, 5-, 6-członowych układów heterocyklicznych zawierających w strukturze jeden lub więcej atomów siarki. Heterocykliczne związki zawierające atomy siarki są istotnymi składnikami związków naturalnych o dużym znaczeniu biologicznym.

Badania doświadczalne autorki zostały zaprezentowane w formie pięciu prac. Merytorycznie nie budzą one żadnych wątpliwości. W pierwszej pracy autorka przeprowadziła badania dotyczące reakcji tio-Dielsa-Aldera pomiędzy aryłowo-hetaryłowymi i dihetaryłowymi tioketonami jako superdienofilami z 2,3-dimetylobutadienem. Reakcje addycji prowadzone były w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Wydajności reakcji sięgały od 82 do 95%. Przeprowadziła również badania nad mechanizmem reakcji addycji wykorzystując do badań izomery 2,4-heksadienu. Wykazała możliwość reakcji addycji

poprzez mechanizm uzgodniony jak i tworzenie pośrednich produktów dirodnikowych. Struktury otrzymanych pochodnych potwierdziła w oparciu o analizę widm NMR, analizę elementarną i utlenianie wybranych produktów *m*-CPBA do bicyklicznych oxiranów z grupą sulfonową. Niewątpliwą zaletą tej pracy było zastosowanie syntezy tioketonów w obecności promieniowania mikrofalowego, co efektywnie skróciło czas reakcji do dwóch minut. W drugiej pracy autorka wykorzystwała tioketony hetarylowe oraz suberon i suberenon jako tiodieny w reakcjach z acetylenodikarboksylanem dimetylu i propiolanem metylu wobec LiClO<sub>4</sub>, otrzymując serię policyklicznych pochodnych tiopiranu. Przeprowadziła optymalizację warunków reakcji. Najlepsze wyniki uzyskała stosując jako rozpuszczalnik THF w temperaturze 50 °C. Reakcje prowadzone były również w warunkach wysokociśnieniowych (5 kbar) bez dodatku katalizatora. Ta wersja reakcji dla tioketonów nie była dotychczas znana w literaturze. Wybrane struktury były utleniane *m*-CPBA do odpowiednich sulfonów. Na podkreślenie zasługuje fakt, że reakcje były chemo- i regioselektywne. Trzecia praca to rozszerzenie badań o reakcje tiochalkonów podstawionych w pozycji 2 i 4 podstawnikami aryłowymi i hetaryłowymi. Tiochalkony były otrzymywane w reakcji odpowiednich chalkonów z odczynnikiem Lawessona. W roztworze chloroformowym obserwowano tworzenie równowagi z produktami dimerycznymi. Do badań, jak w pracy drugiej, wykorzystano analogiczne acetyleny. Reakcje były prowadzone w dwóch wersjach- ogrzewając reagenty w THF z dodatkiem LiClO<sub>4</sub> przez 24h w temperaturze 65 °C lub bez katalizatora w obecności promieniowania mikrofalowego przez 3 minuty. Wydajności reakcji, prowadzonych w wersji z mikrofalami, dawały porównywalne lub lepsze rezultaty. Produktami reakcji były odpowiednie podstawione 4*H*-tiopirany. Warto podkreślić, że reakcje z propiolanem metylu były regioselektywne, dając wyłącznie 4*H*-tiopirano-3-karboksylany metylu. Kolejna czwarta praca to wykorzystanie tiochalkonów w reakcjach z fluorowanymi nitryloiminami w reakcjach [3+2] dipolarnej cykloaddycji. W tych reakcjach tiochalkony pełniły rolę superdipolarofili. Modyfikacje strukturalne dotyczyły zarówno fragmentu tiochalkonu w pozycji 1 i 3 modyfikowanego grupami aryłowymi, hetaryłowymi, w tym również ferrocenylowymi, jak i nitryloimin modyfikowanych w podstawniku aryłowym. Fluorowane nitryloiminy były generowane *in situ* z odpowiednich bromków otrzymywanych w reakcji NBS z fluorowanymi hydrazonami, a następnie z trietyloaminą. Wynikiem prowadzonych badań było otrzymanie serii podstawionych 1,3,4-tiadiazoli. Reakcje były wysoce chemo- i regioselektywne. Dodatkowe badania, w których do reakcji został

wykorzystany chalkon zamiast tiochalkonu w reakcji z nitryloiminą, doprowadziły do utworzenia pochodnej 4,5-dihydro-1*H*-pirazolu. Doktorantka wykazała, iż kluczową rolę w badanych reakcjach pełni grupa trifluorometylowa. W przypadku braku tej grupy reakcje nie zachodziły. Należy podkreślić, że jest to pierwszy przypadek wykorzystania tiochalkonów jako dipolarofili. Dopełnienie powyższych prac stanowią badania zawarte w piątej pracy, w której autorka prezentuje syntezę chalkonów zawierających w swojej strukturze grupy trifluorometylowe. Grupy trifluorometylowe położone były przy wiązaniu podwójnym albo przy grupie karbonylowej. Związki te nie udało się przekształcić w odpowiednie tiochalkony, jednakże znalazły zastosowanie jako efektywne dipolarofile w reakcjach z generowanymi *in situ* aromatycznymi i cykloalifatycznymi tiokarbonylo *S*-metanidami. W zależności od położenia grupy CF<sub>3</sub>, reakcje prowadziły chemo- i regioselektywnie do tworzenia trifluorometylowanych pochodnych tetrahydrotiofenów lub trifluorometylowanych 1,3-oksatiolanów. Należy podkreślić, że są to pierwsze doniesienia reakcji tiokarbonylo *S*-metanidów z  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi ketonami.

Po zapoznaniu się z przedłożonymi pracami stwierdzam, że cele i założenia postawione w pracy doktorskiej w pełni zostały zrealizowane.

Do załączonych prac został dołączony 36 stronicowy komentarz, w którym pierwszych 11 stron to wstęp, składający się pięć podrozdziałów. Autorka opisuje tu rolę związków tiokarbonylowych w chemii siarkoorganicznej, metody syntezy tioketonów i tiochalkonów, wykorzystanie tioketonów arylowych i hetarylowych w syntezach związków heterocyklicznych, tiochalkony w reakcjach tia-Dielsa-Aldera i techniki niekonwencjonalne w syntezie organicznej (ogólne zasady wykorzystania wysokiego ciśnienia oraz techniki mikrofalowej). Kolejne dwie strony to szeroko omówione cele i zakres prowadzonych badań. Rozdział w którym autorka omawia kolejno prace wchodzące w zakres rozprawy to 18 stron, a całość omówienia kończy 2 stronicowe podsumowanie. Rozdział ten ma solidną podbudowę literaturową cytowaną w przypisach obejmującą 68 pozycji. Tak część napisana jest poprawnie i świadczy o bardzo dobrej orientacji autorki w omawianej tematyce. Drobne uwagi dotyczące tego fragmentu rozprawy to: a) na stronie 13 autorka podaje, że dogodną metodą acylowania furanu i tiofenu jest reakcja przy użyciu kwasu benzoesowego. Wydaje mi się, że warto by podać również drugi reagent, jakim jest pięciotlenek fosforu, który dodaje się w równomolowej ilości; b) na stronie 31 autorka podaje, że dwie pochodne 2*H*-tiopiranu

poddano reakcji utleniania z użyciem mCPBA w nadmiarze. W obu przypadkach otrzymała jeden produkt będący wynikiem utleniania zarówno wiązania podwójnego jak i atomu siarki do grupy sulfonowej. Nie jest dla mnie jasny komentarz, dlaczego utlenianie dwóch fragmentów cząsteczki świadczy o konkurencyjności reakcji utleniania. Reakcje konkurencyjne to takie, które zachodzą równocześnie w tym samym środowisku, czego wynikiem jest powstawanie mieszaniny produktów; c) na stronie 33 błędnie narysowana jest struktura cykloadduktu typu 17.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić bardzo duże umiejętności doktorantki w zakresie syntezy i izolowania układów tiokarbonylowych i transformacji ich do często skomplikowanych układów heterocyklicznych. Prowadzone badania wymagały stosowania niekonwencjonalnych rozwiązań syntetycznych, które szczególnie z wykorzystaniem techniki mikrofalowej prowadziły do istotnego przyspieszenia prowadzonych procesów. Należy również podkreślić, że część z tych reakcji nie była dotychczas znana w literaturze. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi bardzo oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pani mgr Pauliny Barbary Grzelak w pełni spełnia wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku. Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Pauliny Barbary Grzelak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoki poziom naukowy prowadzonych badań i bardzo dobry dorobek publikacyjny wchodzący w skład recenzowanej rozprawy zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Pauliny Barbary Grzelak przez Radę Wydziału Chemii UŁ.



dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK