



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Profesor dr hab. Dorota Gryko

01-224 Warszawa
ul. Kasprzaka 44/52
Tel. (22) 343 20 51
Fax.: (22) 632 66 81
E-mail: dorota.gryko@icho.edu.pl

Warszawa 10.02.2018

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ:

'NOWE REAKCJE TIOKETONÓW ARYLOWYCH I HETARYLOWYCH ZE ZWIĄZKAMI 1,3-DIPOLARNYMI'

przedłożona przez mgr Paulinę Pipiak Radzie Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu
Łódzkiego w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Pani Paulina Pipiak przygotowała rozprawę doktorską w latach 2013-2017 w Zakładzie Związków Heteroorganicznych pod opieką naukową prof. dr. hab. Grzegorza Mlostonia.

Związki heterocykliczne tworzą największą grupę związków organicznych, wśród których te z heteroaromatycznymi ugrupowaniami są szczególnie istotne. Większość produktów naturalnych, leków i pestycydów w swojej strukturze posiada przynajmniej jedno takie ugrupowanie. Szacuje się, że ponad 75% z 200 najlepiej sprzedających się leków zawiera fragment heteroaromatyczny. Nie dziwi zatem fakt, ogromnego zainteresowania tą grupą związków.

Praca mgr Pipiak doskonale wpisuje się w ten nurt i dotyczy podstawowych problemów chemii tioketonów aromatycznych i heteroaromatycznych. W szczególności, celem pracy było zbadanie wpływu pierścienia heteroarylowego obecnego w strukturze tioketonów na przebieg [3+2] cykloaddycji oraz na trwałość i reaktywność otrzymywanych cykloadduktów. Ważnym aspektem pracy były również badania mechanizmu [3+2]-cykloaddycji, w których substratami były tioketony aromatyczne i heteroaromatyczne. Na ich podstawie ustalono, że niektóre reakcje przebiegają poprzez nieuzgodnione procesy rodnikowe, w których istotną rolę odgrywa dirodnikowy związek pośredni.

Autorka zgromadziła obszerny materiał badawczy, co pozwoliło jej na przygotowanie rozprawy doktorskiej, na którą składa się pięć oryginalnych publikacji i jeden przegląd

literaturowy. W pracach złożonych z monotematycznego cyklu publikacji zawsze pojawia się dyskusja na temat wkładu pracy Doktorantki i jej samodzielności. Obecnie prace mono- czy dwuautorskie zdarzają się bardzo rzadko, tak jest również i w tym przypadku. Większość prac jest wieloautorska, przy czym wszyscy współautorzy dostarczyli wymagane oświadczenia. Na ich podstawie można jasno określić wkład Doktorantki w prowadzone badania. Stwierdzam, że jest on znaczący, brała ona udział w planowaniu eksperymentów i dyskusji wyników, wykonała prawie wszystkie syntezy organiczne i przgotowywała manuskrypty. Moim zdaniem, wykorzystanie badań np. metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej, prowadzonych przez inne osoby, w zasadzie świadczy o dojrzałości naukowej doktorantki, która widzi potrzebę dodatkowych eksperymentów w celu rozwiązania problemu naukowego lub poparcia postawionej hipotezy. W zasadzie należałoby postawić pytanie, czy każdy autor powinien opublikować swój materiał badawczy samodzielnie, czy też lepsze jest całościowe nakreślenie tematu i opisanie różnych aspektów zagadnienia w jednej pracy. Osobiście uważam, że drugie podejście jest znacznie bardziej uzasadnione z naukowego punktu widzenia.

Praca mgr Pipiak została opatrzona krótkim komentarzem zawierającym wprowadzenie literaturowe i opis badań własnych. Krótki wstęp literaturowy (10 stron) na temat znaczenia tioketonów w syntezie organicznej bardzo dobrze wprowadza czytelnika w tematykę badań Doktorantki i pozwala na ocenę jej dokonań na tle istniejącej wiedzy. Na dalszych 28 stronach, w sposób dość dokładny opisane zostały badania będące przedmiotem publikacji wchodzących w skład rozprawy. Jestem pełna uznania, że dysponując tak bogatym materiałem doświadczalnym Autorka potrafiła w sposób logiczny i precyzyjny a jednocześnie zwięzły przedstawić wyniki badań własnych w komentarzu do rozprawy, chociaż sposób numeracji związków np. 2Ba wprowadza trochę zamieszania.

Szczególnie interesująca wydała mi się praca (*Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 190), w której Doktorantka opisuje reakcje [3+2] cykloaddycji (*S*)-2-diazoacetylo-pirolidyny – pochodnej proliny z tioketonami aryłowymi, hetaryłowymi i cyklicznymi alifatycznymi. Różnica w reaktywności tioketonów ma swoje odbicie w przebiegu reakcji. W zależności od typu podstawnika tioketony ulegają 1,3- lub 1,5-dipolarnej elektrocyklizacji. W przypadku tioketonów heteroarylowych, pośrednie ylidy ulegają wyłącznie 1,3-elektrocyklizacji, prowadzącej, po eliminacji siarki, do α,β -nienasyconych ketonów, w pozostałych przypadkach tworzą się 1,3-oksatiole będące wynikiem 1,5-elektrocyklizacji. Zastanawiam

się skąd wynika tak drastyczna różnica w reaktywności tioketonów heteroarylowych i arylowych. Ciekawym rozszerzeniem tych badań mogłoby być przebadanie tioketonów arylowych posiadających w pierścieniach aromatycznych podstawniki zarówno elektronoakceptorowe jak i elektronodonorowe lub też niesymetrycznych substratów. Być może takie eksperymenty ułatwiłyby odpowiedź na postawione pytanie. Bardzo ciekawym uwieńczeniem tych badań było opisanie reaktywności (S)-2-(diaoacetylo)pirolidyn w przeglądzie literaturowym opublikowanym w *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 146-148, który podkreśla użyteczność tej klasy związków jako uniwersalnych bloków budulcowych w syntezie organicznej.

Zapewne zaintrygowana tak dużą różnicą w reaktywności tioketonów mgr Pipiak postanowiła dokładniej przyjrzeć się tej grupie związków i zbadać ich reaktywność w reakcji z ylidami tiokarbonyłowymi (*Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 462). W tej reakcji, struktura otrzymywanego produktu zależy głównie od struktury ylidu. W oparciu o otrzymane wyniki Doktorantka zaproponowała, że w tym przypadku formalna [3+2]-cykloaddycja zachodzi przez dirodnikowe produkty pośrednie, zgodnie z teorią Firestona. Zastanawiałam się, czy próbowano wyłapać te rodniki w reakcji z np. TEMPO, albo stwierdzić ich obecność na podstawie pomiarów elektronowego rezonansu paramagnetycznego.

Udział analogicznych dirodników mgr Pipiak postuluje również w reakcji hetarylowych tioketonów z podstawionymi diazometanami (*Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *12*, 716). Autorka zwraca uwagę na fakt, że możliwość stabilizacji pośredniego ylidu wpływa na kierunek przebiegu reakcji. W reakcji tioketonów z (trimetylosililo)diazometanem produktami reakcji są odpowiednie sililowane ditiolany. Wykorzystując tę obserwację opracowano nową, nieopisaną dotąd metodę otrzymywania tetrapodstawionych etylenów, polegającą na generowaniu sililowanego ditiolanu w reakcji tioketonów z TMS-CHN₂ i następczym desililowaniu w obecności TBAF (*Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1900). W reakcji tworzy się mieszanina izomerów Z i E. Czy podejmowano próby modyfikacji warunków reakcji, tak aby możliwe było otrzymanie jednego diastereoizomeru?

Recenzowana rozprawa wpisuje się w ważny nurt syntezy organicznej jakim są poszukiwania nowych reakcji oraz dogłębne poznanie mechanizmu i określenie czynników jakie wpływają na ich przebieg. W zasadzie, we wszystkich pracach wchodzących w skład rozprawy uwagę zwraca dociekliwość Doktorantki, która podejmuje próby wyjaśnienia otrzymywanych rezultatów w oparciu o mechanizm reakcji.

Stwierdzam, że rozprawa :

- zawiera bogaty, dobrze udokumentowany materiał eksperymentalny,
- otrzymane wyniki stanowią ważny wkład w chemię związków heterocyklicznych,
- założone cele pracy zostały w pełni zrealizowane.

Pragnę stwierdzić, że zarówno jakość zaplanowanych eksperymentów jak i sposób ich wykonania świadczą o dojrzałości naukowej mgr. Pipiak. Niewątpliwie jest ona doskonale wykształconym chemikiem syntetykiem, bo przecież praca z diazo związkami jest niezwykle wymagająca, szczególnie z tymi o niskiej masie cząsteczkowej. Poważniejszych uwag krytycznych do recenzowanej rozprawy nie mam, a postawione pytania wyływają wyłącznie z ciekawości naukowej Recenzenta.

Podsumowując, uważam że recenzowana praca doktorska spełnia wszystkie wymagania określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym (Ustawa z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz. U. Nr 65 z 2003 roku z późniejszymi zmianami), a w świetle zwyczajowych kryteriów pod względem merytorycznym oceniam ją bardzo wysoko. Upoważnia mnie to do zgłoszenia wniosku o dopuszczenie mgr Pauliny Pipiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na wysokie walory przeprowadzonych przez mgr Paulinę Pipiak badań naukowych, sposób ich prezentacji w pracach opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, zwracam się do Rady Naukowej Wydziału Chemii o jej wyróżnienie.

Z poważaniem,



Prof. Dorota Gryko