

dr hab Rafał Loska
Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk w Warszawie
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa
tel. +48 22 343 2107, +48 602 855 591

Warszawa, 20 sierpnia 2018r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Greta Utecht

pt. "Wykorzystanie imin trifluoroacetonitrylu do syntez heterocykli azotowych i siarkowych w reakcjach (3+2)-cykloaddycji"

Związki fluoroorganiczne, a w szczególności fluoroalkilowe pochodne związków heterocyklicznych, mają bardzo duże i stale rosnące znaczenie praktyczne jako nowoczesne farmaceutyki, środki ochrony roślin oraz substancje o specyficznych właściwościach fizykochemicznych. Tematyka rozprawy doktorskiej mgr G. Utecht dotyczy jednej z najbardziej użytecznych strategii otrzymywania fluoroalkilowych, pięcioczłonowych układów heterocyklicznych, czyli reakcji (3+2)-cykloaddycji fluorowanych dipoli. W tym sensie, przedstawiona do recenzji praca kontynuuje tradycje Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii UŁ, stanowiąc zarazem ich bardzo twórcze i nowoczesne rozwinięcie.

Podstawą recenzowanej rozprawy są cztery publikacje wieloautorskie, załączone wraz z częścią eksperymentalną, oraz opatrzone liczącym 44 strony komentarzem, a także streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz krótkim opisem działalności naukowej Doktorantki.

Komentarz do rozprawy doktorskiej rozpoczyna się zwięzłym, ale wyczerpującym omówieniem znaczenia związków fluoroorganicznych, a także strategii wprowadzania fluoru i grup fluoroalkilowych do cząsteczek organicznych, z podziałem na reakcje nukleofilowe, elektrofilowe, rodnikowe, oraz reakcje cykloaddycji z udziałem prostych fluorowanych dipoli i dipolarofili. Szczególnie dokładnie omówione zostały znane już reakcje cykloaddycji z udziałem imin trifluoroacetonitrylu, czyli wczesne prace zespołu

Tanaki dotyczące cykloaddycji tych dipoli do prostych alkenów i alkinów. Przedstawiony przegląd literaturowy prezentuje wysoki poziom naukowy, zawiera interesujące i dobrze dobrane przykłady z najnowszej literatury, a sposób jego przygotowania świadczy o dojrzałości naukowej autorki i dogłębnym zrozumieniu omawianych zagadnień. Jeśli chodzi o uwagi merytoryczne do tej części pracy, mam wątpliwości co do proponowanego wyjaśnienia powstawania produktu acyklicznego **53**, czyli acetylenowej pochodnej hydrazonu fluoralu, na Schemacie 15. Doktorantka zastosowała niezbyt zrozumiałe określenie "insercja dipola". Najprawdopodobniej związek ten powstaje w wyniku addycji nukleofilowej anionu acetylenkowego do halogenku hydrazonoilowego i następczej eliminacji halogenu, analogicznie jak w reakcjach z metanolem lub metanolanem sodu zamieszczonych na Schematach 16 i 17.

Przedstawiony w kolejnym podpunkcie komentarza cel pracy sformułowany jest jasno i rzeczowo. Ze względu na wspomniane na wstępie znaczenie fluoroalkilowych pochodnych pięcioczłonowych heterocykli, zbadanie możliwości wykorzystania imin trifluoroacetonitrylu jako dipoli w reakcjach dipolarnej cykloaddycji z nowymi dipolarofilami, czyli związkami tiokarbonyłowymi, eterami winylowymi i alkoksyalenami, niewątpliwie jest wartościowym i ambitnym celem badawczym.

Tak określone cele pracy udało się zrealizować z pełnym powodzeniem. Jako najważniejsze osiągnięcia recenzowanej rozprawy, opisane w kolejnej części komentarza, należy wymienić:

1) Przeprowadzenie i systematyczne przebadanie cykloaddycji tytułowych imin trifluoroacetonitrylu z superdipolarofilami tiokarbonyłowymi, w tym również tioketonami o bardzo dużym zatłoczeniu przestrzennym, które zaowocowało wieloma ciekawymi obserwacjami i wnioskami o charakterze mechanistycznym.

2) Opracowanie cykloaddycji imin trifluoroacetonitrylu do eterów enoli, pozwalającej na bardzo efektywną syntezę złożonych pochodnych pirazoli, w tym hydroksyalkilopirazoli i oraz policyklicznych układów zawierających pierścień pirazolowy.

3) Całkowicie diastereo- i regioselektywną podwójną cykloaddycję imin trifluoroacetonitrylu do alkoksyalenów, prowadzącą do spirobipirazolin.

Uzyskane wyniki uważam za bardzo wartościowe i wnoszące istotny wkład w nowoczesną syntezę fluorowanych heterocykli. Ich jakość, a także sposób przedstawienia w komentarzu do rozprawy oraz w odpowiednich publikacjach, świadczy o kreatywności i samodzielności naukowej Doktorantki, a także umiejętności

krytycznego wyciągania wniosków i umiejętnego planowania dalszych eksperymentów. Na podkreślenie zasługuje ogrom pracy eksperymentalnej wykonanej przez Doktorantkę, zwłaszcza jeśli chodzi o publikacje **D3** i **D4**.

Moje poniższe uwagi dotyczące opisu przeprowadzonych badań nie mają charakteru krytycznego, ale raczej wynikają z ciekawości, jako chemika zajmującego się do niedawna pokrewnymi zagadnieniami. W nawiązaniu do wyników cykloaddycji tioketonu ditien-2-yłowego ze Schematu 20, Doktorantka przedstawia analizę zależności przesunięcia chemicznego ^{13}C i ^{19}F grupy trifluorometylowej uzyskanych produktów od charakteru elektronowego podstawnika w pierścieniu *N*-fenyłowym zastosowanej iminy trifluoroacetonitrylu. Moim zdaniem, ciekawsza i bardziej wartościowa byłaby informacja (i odpowiedni komentarz) na temat wpływu tych podstawników na szybkość reakcji cykloaddycji. Z opisu ogólnej procedury przeprowadzania reakcji cykloaddycji do tioketonów, zamieszczonego w części eksperymentalnej publikacji **D1** wynika, że reakcje te były prowadzone w przez różny okres czasu, do zaniku tioketonu.

Po drugie, podczas publicznej obrony liczę na szerszy komentarz na temat mechanizmu reakcji cykloaddycji imin trifluoroacetonitrylu i związków tiokarbonyłowych. Jakie konkretnie przesłanki przemawiają za mechanizmem dirodnikowym? W przypadku mechanizmu nieuzgodnionego, jonowego, rozdzielone ładunki byłyby również skutecznie stabilizowane w analogiczny sposób jak postulowane wolne rodniki. Co więcej, mechanizm zwitterjonowy zaproponowany został dla reakcji z udziałem tiokamfory. Z drugiej strony, może reakcja tiokamfory również zachodzi przez dwurodnik, z rodnikowym przeniesieniem 1,7 atomu wodoru do aktywnego rodnika iminyłowego?

Jeśli chodzi o ogólną ocenę przedstawionej do oceny rozprawy, należy zaznaczyć, że została ona przygotowana niezwykle starannie i napisana dobrą polszczyzną, z należyłą dbałością o poprawną terminologię chemiczną. Spośród naprawdę nielicznych usterek, mogę wskazać nieprawidłową strukturę związku pośredniego na Schemacie 1 (s. 15) - brak atomu S. Na s. 20, związki typu $\text{R}_2\text{SO}_2\text{M}$ to sulfiniany, a nie sulfoniany. Wystąpił też błąd w numeracji związków - w p. 3.3.1 arlohydrazyny i hydrazony fluoralu są oznaczone odpowiednio numerami 64 i 65, a w kolejnym podrozdziale te same numery przypisano do tioketonów i produktów ich cykloaddycji. Nie jestem też zwolennikiem sformułowań typu "wyjściowe prekursor", jak w tytule p. 3.3.1.

Uzyskane wyniki opublikowane zostały w latach 2016-2018 w czterech publikacjach w czasopismach o międzynarodowym zasięgu, o łącznym pięcioletnim współczynniku IF

= 8.88. Jedna z nich została dodatkowo wyróżniona notatką w *Synfacts*. Oświadczenia współautorów świadczą o decydującym lub co najmniej znaczącym udziale Doktorantki w przygotowaniu każdej z publikacji. Dodatkowo, doktorantka jest współautorką aż ośmiu publikacji nie wchodzących w skład rozprawy doktorskiej (w tym w tak prestiżowych czasopismach jak *J. Org. Chem*). Na uwagę zasługują też liczne ustne i posterowe komunikaty Doktorantki na konferencjach krajowych i zagranicznych. Doktorantka angażowała się również intensywnie w działalność naukową w ramach naukowych kół studenckich oraz organizację konferencji naukowych. Odbyła również zagraniczny staż naukowy w Vanderbilt University (Nashville, USA) oraz sprawowała opiekę nad pracą eksperymentalną w ramach dwóch prac licencjackich. Była też kierownikiem grantu NCN Preludium 2016/21/N/ST5/01254, a w ramach badań dotyczących pracy doktorskiej pełniła też rolę wykonawcy w grantach NCN Opus i Maestro.

Podsumowując, recenzowana rozprawa doktorska spełnia wszelkie wymagania stawiane przez Ustawę z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Niniejszym występuję z wnioskiem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Pani mgr Grety Utecht do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wartość przedstawionych wyników, fakt opublikowania ich w czterech publikacjach w czasopismach z listy filadelfijskiej, wyjątkowo staranne i poprawne przygotowanie rozprawy, i wreszcie bardzo aktywną działalność naukową Doktorantki, zwracam się do Rady Wydziału o wyróżnienie przedstawionej rozprawy doktorskiej.

R. Loska
20.08.2018r.