

UNIWERSYTET w BIAŁYMSTOKU
Wydział Biologiczno-Chemiczny
INSTYTUT CHEMII



Prof. dr hab. Jacek W. Morzycki
ul. Ciołkowskiego 1K, 15-245 Białystok ☎ (85) 738 82 60, fax: (85) 738 80 52, e-mail: morzycki@uwb.edu.pl

Białystok, 20.02.2019 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Marzeny Witalewskiej

„Synteza aromatycznych wielopierścieniowych *N*-etoksykarbonylotioamidów i ich wykorzystanie w syntezie nowych fluoroforów”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Marzeny Witalewskiej została wykonana w ramach Studium Doktoranckiego Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Doktorantka prowadziła badania naukowe w Katedrze Chemii Organicznej pod kierunkiem prof. dr hab. Janusza Zakrzewskiego (promotor) i dr Anny Wrony-Piotrowicz (promotor pomocniczy), która wcześniej była też opiekunką pracy magisterskiej Marzeny Witalewskiej o podobnej tematyce. Rozprawa ma formę monotematycznego cyklu trzech publikacji wraz z dość obszernym (ok. 50 stron) komentarzem. Chociaż generalnie nie jestem zwolennikiem takiej formy prac doktorskich ze względu na trudny, niekiedy, do określenia wkład współautorów publikacji naukowych, to jednak w tym przypadku nie mam żadnych wątpliwości w odniesieniu do udziału doktorantki w opublikowanych pracach. Współautorami artykułów wchodzących w skład pracy doktorskiej są obok doktorantki, tylko promotorzy oraz (w dwóch przypadkach) dr Anna Makal, która wykonywała analizy krystalograficzne. Publikacje ukazały się w renomowanych czasopismach z listy JCR o wysokich współczynnikach oddziaływania, a mianowicie Beilstein J. Org. Chem. (IF = 2,330), J. Org. Chem. (IF = 4,805) i Dyes and Pigments (IF = 3,767). O ile w pierwszej z tych prac wkład doktorantki dotyczył tylko fragmentu prezentowanych badań, to w pozostałych pracach doktorantka wykonała wszystkie eksperymenty i brała udział w pisaniu publikacji.

Tioamidy od dawna są wykorzystywane w syntezie heterocykli siarkowych i azotowych. Ponieważ przedmiotem badań doktorantki były *N*-etoksykarbonylotioamidy doktorantka słusznie ograniczyła się w swoim autoreferacie do przedstawienia znanych z literatury metod syntezy tych związków oraz ich wykorzystania w syntezie związków heterocyklicznych. Jest to bardzo potrzebny rozdział, gdyż umożliwia czytelnikowi na zapoznanie się z aktualnym stanem wiedzy w tematyce pracy doktorskiej. Grupa profesora Zakrzewskiego opracowała ponad 10 lat temu metodę syntezy tioamidowych pochodnych ferrocenu i pirenu w reakcji z tioizocyjanianem etoksykarbonylowym, a następnie wykazała możliwość przekształcenia tych związków w pochodne 4-hydroksytiazolu na drodze *S*-benzylowania i cyklizacji w warunkach zasadowych.

Synteza ta stała się punktem wyjścia dla badań doktorantki. Tych zagadnień dotyczyła też praca magisterska doktorantki.

Podstawowym celem recenzowanej pracy było opracowanie prostej i wydajnej metody syntezy *N*-etoksykarbonylotioamidów i ich przekształcenia w układy heterocykliczne. Ze względu na zamiar otrzymania nowych, silnie fluoryzujących związków, szczególny nacisk został położony na syntezę heterocyklicznych pochodnych wielopierścieniowych układów aromatycznych, takich jak piren i perylen. Ponieważ pochodne te mogą znaleźć praktyczne zastosowanie w optoelektronice, doktorantka zamierzała zbadać właściwości fotofizyczne zsyntezowanych związków. Z tego też względu doktorantka poświęciła drugą część wprowadzenia na przedstawienie podstawowych pojęć z zakresu fotochemii, takich jak luminescencja, absorpcja, emisja, fluorescencja, fosforescencja, przesunięcie Stokesa, równanie Lipperta-Matagi, wydajność kwantowa, czas życia fluorescencji, diagram Jabłońskiego. Na stronie 30 wkraść się jednak błąd przy omawianiu prawa Lamberta-Beera. Współczynniki absorpcji ϵ we wzorach na dole strony nie są tożsame. Różnią się one mnożnikiem 2,303 wynikającym z przeliczenia logarytmu naturalnego na dziesiętny.

Jak wspomniałem powyżej w zespole prof. Zakrzewskiego została opracowana regioselektywna i wysokowydajna metoda syntezy *N*-etoksykarbonylopireno-1-karbotioamidu w katalizowanej kwasem trifluorometanosulfonowym reakcji pirenu z izotiocyanianem etoksykarbonylowym. Ponieważ łatwo dostępna 2,7-di-*tert*-butylowa pochodna pirenu wykazuje korzystniejsze od pirenu właściwości fizykochemiczne, doktorantka postanowiła zbadać analogiczną reakcję tego związku. Okazało się, że obok oczekiwanego tioamidu w pozycji 1 pirenu, powstawały z mniejszą wydajnością 1,8-*bis*-tioamid i nityl. Wraz z czasem reakcji wzrastała wydajność produktów ubocznych, a po tygodniu nityl stawał się głównym produktem. Nie ulega wątpliwości, że tworzył się on z 1-tioamidu, którego wydajność zmniejszała się z czasem. Choć grupy *tert*-butylowe mają duże wymagania przestrzenne, to jednak reakcja, podobnie jak w przypadku pirenu, zachodziła regioselektywnie w pozycji 1, zapewne z powodu małego rozmiaru odczynnika elektrofilowego. Zachęcona powodzeniem we wprowadzaniu grupy *N*-etoksykarbonylotioamidowej do pochodnej pirenu, doktorantka postanowiła zbadać reakcje innych bogatych w elektrony wielopierścieniowych związków aromatycznych z izotiocyanianem etoksykarbonylowym. Reakcje z perylenem, naftalenem i jego metoksyłowymi pochodnymi zachodziły regioselektywnie i wysokowydajnie. Otrzymane aromatyczne *N*-etoksykarbonylotioamidy poddawane były dalszym przekształceniom. Jednym z nich było utlenianie tych związków.

Utlenianie tioamidów może prowadzić, w zależności od stosowanego utleniacza, do odpowiednich *S*-tlenków (aminosulfon) lub zachodzić z desulfuracją z utworzeniem odpowiednich amidów. W odniesieniu do utleniania *N*-etoksykarbonylotioamidów, które znajdowały się w polu zainteresowań doktorantki, było tylko jedno doniesienie naukowe sprzed blisko pięćdziesięciu lat. Właściwości otrzymanej wówczas aminosulfonowej pochodnej pirolu nie badano.

Doktorantka przeprowadziła utlenianie otrzymanych przez siebie *N*-etoksykarbonylotioamidów za pomocą preparatu Oxone® w acetonitrylu lub wody utlenionej w metanolu. Odpowiednie *S*-tlenki powstawały z wysokimi wydajnościami. Uzyskane zostały kryształy tych związków umożliwiające analizę dyfraktometryczną promieniami X. Okazało się, że grupa C=S=O nie sprzęga się z układem aromatycznym i ma *Z*-konfigurację na wiązaniu C=S (atomy tlenu i azotu po tej samej stronie). Związki te mają tendencję do tworzenia cyklicznych dimerów w stanie krystalicznym.

Marzena Witalewska zbadała reaktywność chemiczną otrzymanych połączeń. Stwierdziła, że w silnie kwaśnym środowisku generowane jest reaktywne centrum elektrofilowe na atomie siarki, co jest ważnym dokonaniem doktorantki. Po wstępnym protonowaniu atomu tlenu zachodzi prawdopodobnie eliminacja cząsteczki wody, w wyniku czego tworzy się stosunkowo trwałe kation iminosulfeniowy, w którym możliwa się rozległa delokalizacja ładunku dodatniego. Powstałe centrum elektrofilowe może atakować atom węgla w pozycji *peri*, co prowadzi do utworzenia 2-iminotiofenu. Tego typu produkty reakcji są dominujące, jednak doktorantka stwierdziła tworzenie się izomerycznych produktów ubocznych. Zaproponowała interesujący mechanizm powstawania tych produktów, który zakłada atak centrum elektrofilowego na atomie siarki na atom węgla w pozycji *ipso*. Tworzy się w ten sposób nietrwały pierścień iminotiiranu, który ulega otwarciu z utworzeniem ładunku dodatniego na atomie węgla. Cyklizacja w wyniku elektrofilowego ataku na atom węgla w pozycji *peri* prowadzi do izomerycznego 2-iminotiofenu. W przypadku reakcji *S*-tlenku będącego pochodną pirenu stwierdzono, że obok dwóch regioizomerów, tworzył się też produkt dimeryczny w wyniku międzycząsteczkowego ataku centrum elektrofilowego na atomie siarki na drugą cząsteczkę pirenu. Struktury wszystkich produktów reakcji zostały potwierdzone na drodze analizy rentgenowskiej pojedynczych kryształów. Pasma absorpcji i emisji otrzymanych produktów uległy silnemu przesunięciu batochromowemu, co potwierdziło, że dokondensowany pierścień 2-iminotiofenu uczestniczy w delokalizacji elektronów. Prezentacja wyników przez doktorantkę nie budzi zastrzeżeń poza sformułowaniem „wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja”. Po zapoznaniu się z przedstawionymi powyżej wynikami badań recenzenta nurtuje pytanie czy podobne cyklizacje byłyby możliwe z *S*-tlenkami innych aromatycznych tioamidów? Czy równie łatwo jest je otrzymać? Czy dodatkowa stabilizacja w kationie iminosulfeniowym ma istotne znaczenie dla przebiegu reakcji? Recenzent spodziewa się uzyskania odpowiedzi na te pytania w czasie obrony.

Kolejnym zagadnieniem, którym zajęła się doktorantka była synteza pirenolowych i perylenowych pochodnych 4-hydroksytiazoli i tiazol-4-onów (a nie „tiazolo-4-onów” jak jest napisane w rozprawie). Kwestia ta była już przedmiotem wcześniejszych badań Katedrze Chemii Organicznej UŁ. Opracowano metodę *S*-benzylowania pirenowego *N*-etoksykarbonylotioamidu. Pochodna otrzymana w reakcji z bromkiem *p*-nitrobenzylu ulegała cyklizacji do odpowiedniego 4-hydroksytiazolu pod wpływem metanolanu sodu. Zadaniem doktorantki było przeprowadzenie *S*-alkilowania za pomocą bromooctanu etylu lub α -bromopropionianu etylu, a następnie cyklizacji otrzymanych produktów w środowisku zasadowym. Zgodnie z przewidywaniem otrzymane zostały pochodne 4-hydroksytiazolu lub tiazol-4-onu. W tym drugim

przypadku wydajność cyklizacji była niższa, prawdopodobnie ze względu na zawadę steryczną w karboanionie i mniejszą stabilizację mezomeryczną produktu. Pochodne 4-hydroksytiazolu zostały początkowo otrzymane w postaci trudno rozpuszczalnych soli. Po zakwaszeniu tworzyły się wolne 4-hydroksytiazole, czemu towarzyszyła zmiana barwy. Alternatywnie sole były traktowane jodkiem metylu w DMF, co prowadziło do utworzenia 4-metoksytiazoli. Na Schemacie 31 doktorantka nie podała reagentów i wydajności reakcji.

Kończącym etapem pracy doktorantki było zbadanie właściwości fotofizycznych otrzymanych związków (widma absorpcyjne i emisyjne w różnych rozpuszczalnikach, wydajności kwantowe emisji). Najwyższe wartości wydajności kwantowej emisji wykazywały tiazol-4-ony, zarówno pochodne pirenu jak i perylenu. Ciekawą obserwacją było, że jeden z otrzymanych związków, 2-pirenylo-4-hydroksytiazol, wykazywał rzadko spotykaną emisję światła białego. Wyjaśniono, że przyczyną tego zjawiska jest przeniesienie protonu na cząsteczkę rozpuszczalnika (DMSO) zachodzące w stanie wzbudzonym.

Reasumując stwierdzam, że doktorantka wykazała się znajomością nowoczesnej chemii organicznej. Praca została dobrze zaprojektowana, a uzyskane wyniki mają nie tylko wartość poznawczą, ale potencjalnie także znaczenie praktyczne. Doktorantka jest współautorką trzech publikacji w bardzo dobrych czasopismach. Uzyskane wyniki prezentowała na wielu konferencjach naukowych.

Jestem przekonany, że oceniana praca spełnia z nadmiarem ustawowe wymagania stawiane pracom doktorskim. W związku z tym wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o przyjęcie rozprawy doktorskiej mgr Marzeny Witalewskiej i dopuszczenie do jej publicznej obrony.

Jacek Moraycu