

Prof. dr hab. inż. Krzysztof Wojciechowski  
Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

Warszawa, 4 maja 2016 r.

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej zatytułowanej

**Rearrangements des *tert*-butylimines dans des conditions de la thermolyse  
eclair**

**Rearrangements of *tert*-butylimines under Flash Vacuum Thermolysis  
conditions**

przedstawionej Radom Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego i l'Universite de  
Pau et des Pays de l'Adour  
przez mgr Katarzynę Justynę

Chemia związków heterocyklicznych, która obejmuje zarówno metody syntezy układów heterocyklicznych, jak i ich modyfikacje, jest ciągle rozwijającą się dziedziną chemii organicznej. Zainteresowanie związkami heterocyklicznymi skupia się na poszukiwaniu nowych środków leczniczych, środków ochrony roślin, nowych materiałów dla optoelektroniki, opracowywaniu prostszych, bardziej efektywnych metod syntezy znanych związków znajdujących zastosowania praktyczne oraz na opracowywaniu metod syntezy nowych układów heterocyklicznych. Z drugiej strony wiele uwagi poświęca się badaniu mechanizmów reakcji, a badania te są obecnie wspomagane zaawansowanymi metodami fizykochemicznymi, w tym teoretycznymi wykorzystującymi obliczenia metodami chemii kwantowej.

W nurcie tym mieści się recenzowana rozprawa, która stanowi efekt współpracy zespołu współpromotora Profesora Stanisława Leśniaka z Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego z grupą współpromotora Profesora Anny Chrostowskiej z l'Universite de Pau et des Pays de l'Adour.

Rozprawa doktorska mgr Katarzyny Justyny napisana jest w języku angielskim i obejmuje 129 stron maszynopisu podzielonego zgodnie z przyjętymi zwyczajami na

trzy podstawowe części: przegląd literatury (30 stron), dyskusję wyników własnych (57 stron) i eksperymentalną (19 stron). Te trzy części są uzupełnione wprowadzeniem obejmującym cel pracy, podsumowaniem w języku polskim i francuskim oraz spisem 211 pozycji cytowanego piśmiennictwa.

Cel pracy został przedstawiony jasno na pierwszych stronach rozprawy.

Część literaturowa wprowadza w tematykę badań własnych i pozwala na właściwą ocenę uzyskanych wyników na tle osiągnięć innych badaczy. W części tej, po wprowadzeniu w szczegóły techniczne dotyczące konstrukcji aparatury używanej do prowadzenia reakcji w warunkach szybkiej termolizy próżniowej, Autorka przedstawia przykłady praktycznych zastosowań tej techniki badawczej, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania do reakcji prowadzących do powstania skondensowanych układów heterocyklicznych. W części literaturowej omówiono również podstawowe aspekty chemii imin, zwłaszcza dotyczące ich zastosowania w syntezie układów heterocyklicznych.

Badania własne opisane przez Doktorantkę są oparte na obszernym i zróżnicowanym materiale doświadczalnym. Znaczna część wyników tych badań została już opublikowana w trzech pracach w renomowanych czasopismach: *Tetrahedron* **2013**, 69, 722-729; *Chemistry – A European Journal* **2013**, 19, 14983-14988; *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 3020-3027). Ponieważ wyniki tej części pracy zostały poddane wnikliwej ocenie redakcyjnej recenzent niniejszej rozprawy ma ułatwione zadanie oceny jej treści merytorycznej.

Należy w tym miejscu wspomnieć, że część wyników zamieszczonych w tych trzech publikacjach, dotycząca strony teoretycznej badanych reakcji, a mianowicie obliczeń metodami chemii kwantowej, mających na celu potwierdzenie proponowanych ścieżek reakcji, została wykorzystana w pracy doktorskiej współautora tych prac, Thien Y Vu, zatytułowanej „Réactivité inhabituelle de N-t-butylimines dans des conditions FVT. La physico-chimie au service de la chimie organique” i przedstawionej na Uniwersytecie w Pau w lipcu 2014 r (promotor prof. Anna Chrostowska).

Inspiracją do badań przedstawionych w rozprawie mgr Katarzyny Justyny była obserwacja niespodziewanego przebiegu, w warunkach szybkiej termolizy próżniowej (FVT – flash vacuum thermolysis), reakcji podwójnej zasady Schiffa

utworzonej z glioksalu i *tert*-butyloaminy. Cechą charakterystyczną związków zawierających grupę *tert*-butylową przy heteroatomie jest termiczna eliminacja izobutenu, zatem w przypadku termolizy wspomnianej diiminy oczekiwano powstania diiminy glioksalu. W przypadku termolizy di-*tert*-butyloiminy glioksalu Autorka uzyskała zaskakujące wyniki. Stwierdziła, że w temperaturze 550 °C eliminacja izobutenu z di-*tert*-butyloiminy glioksalu przebiegała w niewielkim stopniu prowadząc, po hydrolizie pirolizatu, do monoiminy glioksalu. Zwiększenie temperatury pirolizy do 600 °C nie zwiększyło ilości monoiminy pojawił się natomiast w niewielkiej ilości dodatkowy produkt, który został wydzielony i zidentyfikowany jako 2-metyloimidazol. Gdy termoliza przebiegała w temp. 800 °C następowało całkowite przereagowanie wyjściowej diiminy, a 2-metyloimidazol był produktem głównym, wydzielonym z wydajnością 67%. Według zaproponowanego mechanizmu di-*tert*-butyloimina glioksalu ulega w pierwszym etapie eliminacji izobutenu, a następnie utworzona mono-*tert*-butyloimina traci rodnik metylowy, ulega cyklizacji i przegrupowaniu do 2-metyloimidazolu. Badania mechanizmu zostały poparte pomiarami widm fotoelektronowych produktów pirolizy, a zmierzone potencjały jonizacji wykazały zgodność z obliczonymi.

Doktorantka postanowiła następnie zbadać możliwość wykorzystania tej osobliwej reakcji do syntezy innych połączeń heterocyklicznych. Podczas dalszych badań okazało się, że procesowi termicznego odszczepienia rodnika metylowego ulegają również *tert*-butyloiminy pochodne aldehydów aromatycznych i heteroaromatycznych. Piroliza *tert*-butyloiminy benzaldehydu w 800 °C dawała złożoną mieszaninę, której głównymi składnikami był 1,2-dimetyloindol, 3-metyloizochinolina i benzonitryl. Te dwa pierwsze produkty powstawały w wyniku wieloetapowego procesu zainicjowanego oderwaniem rodnika metylowego z grupy *tert*-butylowej. Znacznie prostszy przebieg miała natomiast reakcja pirolizy *tert*-butyloiminy pirydyno-2-karbaldehydu, prowadząca w tych warunkach do 3-metyloimidazo[1,5-*a*]pirydiny z wysoką wydajnością 80%. W odróżnieniu od *tert*-butyloiminy pirydyno-2-karbaldehydu, izomeryczne pochodne pirydyno-3- i -4-karbaldehydów dawały złożone mieszaniny produktów składające się z pochodnych azaindoli i naftyrydyn, zawierających atomy azotu w różnych pozycjach układu heterocyklicznego, a mechanizmy tych przemian były zbliżone do tych zaproponowanych dla *tert*-butyloiminy benzaldehydu.

Za szczególnie interesujące uważam reakcje opisane w rozdziale 3.5., które mogą mieć znaczenie praktyczne, umożliwiając syntezę złożonych układów heterocyklicznych z prostych substratów. *tert*-Butyloiminy pirymidyno-2-karbaldehydu i pirazyno-2-karbaldehydu ulegały pirolizie tworząc z wysokimi wydajnościami skondensowane pochodne imidazolu, odpowiednio, 6-metyloimidazo[1,5-a]pirymidynę (95%) i 3-metyloimidazo[1,5-a]pirazynę (95%). Podobnie przebiegały reakcje termolizy *tert*-butyloimin aldehydów pochodnych bicyklicznych heteroreńów: chinolino-2-karbaldehydu, izochinolino-1-karbaldehydu i chinoksalino-2-karbaldehydu, prowadzące z wysokimi wydajnościami do pochodnych tricyklicznych: 1-metyloimidazo[1,5-a]chinoliny (60%), 3-metyloimidazo[5,1-a]izochinoliny (50%), 3-metyloimidazo[1,5-a]chinoksaliny (75%).

Wyniki te zostały wsparte pomiarami widm fotoelektronowych produktów powstających podczas pirolizy i zostały skorelowane z wynikami obliczeń teoretycznych zaproponowanych ścieżek reakcji. Doktorantka wyciągnęła z tych obserwacji słuszny wniosek, że w procesach termolizy prowadzących do powstawania imidazolu i jego skondensowanych pochodnych istotna jest obecność atomu azotu w pierścieniu w sąsiedztwie grupy *tert*-butyloiminowej. Mam nadzieję na szybką publikację tych wyników.

Część eksperymentalna rozprawy jest zaprezentowana poprawnie, podane opisy eksperymentów powinny umożliwić odtworzenie procedur. Autorka nie podaje skali prowadzonych reakcji, mogę jedynie przypuszczać, że jednorazowe procesy pirolizy były prowadzone w skali 100-200 mg. W niektórych przypadkach przeprowadzone reakcje mogą mieć wartość preparatywną, gdyż reakcje przebiegały selektywnie a główne produkty reakcji powstawały z wysokimi wydajnościami (60-95%). Jestem pełen uznania dla talentu eksperymentatorskiego Doktorantki, która znakomicie poradziła sobie z rozdziałem złożonych mieszanin powstających w wyniku nieselektywnie przebiegających procesów pirolizy. Przykładem tego są opisane analizy produktów reakcji *tert*-butyloimin benzaldehydu oraz pirydyno-3- i -4-karbaldehydów.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na sposób przygotowania rozprawy. Praca jest przygotowana starannie, zdarzają się drobne błędy językowe. Są drobne nieścisłości i pomyłki, które uszły uwadze Autorki podczas przygotowywania rozprawy:

Schemat 6 (str 14) – trudno związki 2a-e uznać za pochodne fluorenu. W tekście pod schematem jest prawidłowa nazwa benzimidazo[1.2-b]cynnolina.

Rysunek 4. (str 51) – w podpisie jest "izoindol" a na rysunku wzór indolu.

Na dole strony 95 – powinno być "stressed" zamiast "suppress".

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Katarzyny Justyny stanowi interesujące i wartościowe opracowanie z dziedziny chemii związków heterocyklicznych i zasługuje na wysoką ocenę. Autorka opracowała nową, prostą metodę syntezy imidazo[1,5-a]azyn i potwierdziła praktyczną użyteczność metody szybkiej termolizy próżniowej do celów preparatywnych.

Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa spełnia wszystkie warunki określone w obowiązującej ustawie o tytule naukowym i stopniach naukowych i wnoszę o dopuszczenie mgr Katarzyny Justyny do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę walory poznawcze oraz fakt opublikowania znacznej części wyników w trzech publikacjach stawiam wniosek do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o wyróżnienie pracy.

*F. Wojciechowski*