



# Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska  
Wydział Chemiczny  
Politechniki Wroclawskiej  
Wybrzeże Wyspiańskiego 27  
50 370 Wrocław  
tel. 71 320 2410  
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl

Wrocław, 7 sierpnia 2018 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Greta Utecht  
zatytułowanej „Wykorzystanie imin trifluoroacetonitrylu do syntez heterocykli azotowych  
i siarkowych w reakcjach (3+2)-cykloaddycji”,  
wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego**

Reakcje dipolarnej cykloaddycji słusznie kojarzone są z nazwiskiem Rolfa Huisgena, choć *de facto* znane były dużo wcześniej, zanim dostrzegł on ogromne możliwości wykorzystania reagentów o charakterze 1,3-dipoli w syntezie układów heterocyklicznych. Szczególną popularność zyskały te reakcje w ciągu ostatnich kilkunastu lat, po opracowaniu procedur katalitycznych umożliwiających prowadzenie syntez podstawionych heterocykli (na przykład 1,2,3-triazoli) w sposób regioselektywny (reakcja „klik”). Przedstawiona do recenzji praca doktorska powstała w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ. Dysertacja dotyczy tematyki stanowiącej przedmiot badań prowadzonych w grupie kierowanej przez prof. dr hab. Grzegorza Mlostonia i rozwijanych przez promotora pracy, łącząc chemię organicznych pochodnych fluoru i syntezę związków heterocyklicznych, szczególnie pochodnych siarkowych. W swoich pracach Doktorantka zajęła się właśnie reakcjami cykloaddycji [3+2], co potwierdza ich wielki, niewyczerpany potencjał.

Praca ma charakter kompilacji – składają się na nią cztery oryginalne publikacje, których pani Utecht jest współautorką (w trzech z nich otwiera listę autorów). Dwa artykuły ukazały się w *Journal of Fluorine Chemistry* (Impact Factor 1,879) w latach 2016 i 2017, trzeci – w roku 2018 w *Organic&Biomolecular Chemistry* (3,423), praca w *Synlett* (2,369) jest przyjęta do druku. W otrzymanych materiałach znajdują się oświadczenia współautorów publikacji. Wynika z nich, że o ile autorstwo koncepcji prac (co nie budzi zastrzeżeń) można przypisać promotorowi (wszystkie

artykuły) oraz prof. Grzegorzowi Mlostoniowi (publikacje D1, D2), to przeważającą część badań eksperymentalnych wykonała Doktorantka. Co prawda syntezę części nowych związków opisanych pracy D1 przeprowadziła dr Katarzyna Urbaniak, nie wspomina ona jednak o swoim udziale w analizie czy interpretacji uzyskanych wyników. Należy zatem stwierdzić, że przedstawiony cykl publikacji, spójnych tematycznie, może stanowić podstawę pracy doktorskiej mgr Greta Utecht.

Zestaw czterech artykułów poprzedzony jest wprowadzeniem o formie przypominającej tradycyjne rozprawy doktorskie – właściwie, po nieznacznym rozbudowaniu i uzupełnieniu o część eksperymentalną, opracowanie takie mogłoby spełniać stawiane im wymagania: mamy wstęp literaturowy, sformułowanie celu rozprawy, przedstawienie wyników badań własnych i podsumowanie. Cytowanych jest blisko 160 odnośników literaturowych.

W przeglądzie literatury koncentruje się Autorka na związkach fluoroorganicznych, poczynając od metod ich syntezy, a więc sposobów wprowadzania podstawnika fluorowego lub fluoroalkilowego do struktury na drodze reakcji sklasyfikowanych jako nukleofilowe, elektrofilowe i rodnikowe. Mgr Greta Utecht przedstawia szereg odczynników stosowanych w tych reakcjach, komentując skuteczność ich działania (może warto byłoby też wspomnieć o dostępności i cenie). Bardzo ważne z punktu widzenia tematu rozprawy są kolejne rozdziały poświęcone wykorzystaniu pochodnych fluoroorganicznych w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji w charakterze dipolarofili i – przede wszystkim – 1,3-dipoli. Wśród tych ostatnich znalazły się trifluorowane nitryloiminy, zastosowane przez zespół Tanaki w syntezie pochodnych pirazoli (nawiasem mówiąc, nitryloiminy po raz pierwszy zostały otrzymane również w grupie Huisgena). Wstęp, co warto podkreślić, nie jest oparty na wprowadzeniach do poszczególnych prac oryginalnych i stanowi zwięzłe i kompetentne wprowadzenie do dalszej części rozprawy. Jej cel wynika bezpośrednio z ostatnich akapitów przeglądu literaturowego: niewyeksplorowany w pełni potencjał trifluorowanych nitryloimin, wobec ich lepszej obecnie dostępności syntetycznej, warto było wykorzystać w reakcjach cykloaddycji z większą gamą dipolarofili: tioketonami, eterami enoli i alkoksyalenami. W każdym przypadku należało zbadać chemo-, regio- i ewentualnie stereoselektywność procesu. Autorka podjęła się również przeprowadzenia następczych modyfikacji części uzyskanych heterocykli.

Mgr Greta Utecht wykorzystwała opracowaną w grupie wydajną metodę otrzymywania bromków trifluoroacetohydrazonoilowych, która umożliwiła generowanie *in situ* odpowiednich nitryloimin. Ich reakcja z tioketonami diarylowymi i diheteroarylowymi, opisana w publikacji D1, prowadziła w sposób regioselektywny do odpowiednich pochodnych 1,3,4-tiadiazoli. Rozszerzeniem tych badań było użycie w cykloaddycji tioketonu di-*tert*-butylowego oraz substratów, w których tiokarbonylowy atom węgla był wbudowany w układ cykliczny (praca D2). Oprócz pożądaných tiadiazoli w dwóch przypadkach powstały dodatkowe produkty, których

struktura została określona, a ich tworzenie uzasadnione zaproponowanymi mechanizmami reakcji. Warto podkreślić całkowitą diastereoselektywność reakcji cykloaddycji, spowodowaną względami sterycznymi.

Zastosowanie w reakcji cykloaddycji alkoksyalkenów (eterów enoli) prowadziło, zgodnie z oczekiwaniami, do odpowiednich pirazoli (praca D3), również w sposób regioselektywny; gdy substrat był cykliczny, powstający bicykliczny cykloaddukt ulegał przekształceniu w pochodną hydroksyalakilową. Jeden z takich związków poddała Autorka dalszym modyfikacjom, otrzymując serię pirazoli podstawionych w pozycji 5, a także układy trójcykliczne powstałe w wyniku wewnątrzcząsteczkowego arylowania. Z kolei reakcja iminy trifluoroacetonitrylu z alkoksyalenami prowadziła, na drodze podwójnej cykloaddycji, do spirobipirazolin (praca D4). I w tym przypadku przekształcenie było zarówno regio-, jak i diastereoselektywne; postulowany mechanizm tłumaczy powstawanie jako produktów ubocznych pochodnych pirazolu. Obecność grup funkcyjnych w cząsteczce wybranej pochodnej pozwoliło Doktorantce na zademonstrowanie możliwości przeprowadzenia następczych przekształceń otrzymanych fluorowanych spirobipirazolin.

Przeprowadzone przez mgr Gretę Utecht syntezy wskazują na dobre opanowanie procedur eksperymentalnych stosowanych w chemii organicznej oraz technik analitycznych używanych do charakterystyki otrzymanych połączeń, w szczególności spektroskopii NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ), w tym również technik dwuwymiarowych, niezbędnych do określenia struktury niektórych produktów.

Zaprezentowany przez Autorkę opis badań własnych jest oczywiście skrótownym przedstawieniem treści publikacji, zdarzające się niedopowiedzenia i niejasności łatwo na ogół zweryfikować, sięgając do prac oryginalnych. Warto zwrócić uwagę na dodatkowe komentarze, z których można dowiedzieć się o wynikach uzyskanych przez zespół po opublikowaniu poszczególnych prac.

Egzemplarz rozprawy przedstawiony do recenzji ma postać poręcznej, wydanej w estetyczny sposób książeczki formatu A5. Jedynym problemem związanym z zastosowaniem tej formy jest niewielki rozmiar czcionki w artykułach oryginalnych. Opracowanie jest przygotowane bardzo starannie, z widoczną dbałością o stronę graficzną. Spełniając powinność recenzenta, pozwolę sobie zwrócić uwagę na drobne dostrzeżone niedoskonałości komentarza do pracy doktorskiej:

- w Schemacie 1 (część a) brak atomu siarki w strukturze stanu przejściowego
- strzałka b w Schemacie 7 zaczyna się w niewłaściwym miejscu
- w Schemacie 12 grupa funkcyjna produktu ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) zapisana jest w niestandardowy sposób
- numery **64** i **65** zostały przypisane dwukrotnie różnym związkom
- z podpisu Rysunku 9 nie wynika, z czym korelują różnice przesunięć chemicznych

- w Schemacie 30 nie zaszkodziłoby podanie wzorów strukturalnych substratów
- odnośniki 31d i 34b są tożsame

Komentarz napisany jest w sposób klarowny i logiczny. Polszczyzna Autorki nie budzi poważniejszych zastrzeżeń, poprawna jest interpunkcja (podkreślam to, bo z reguły doktoranci dość oszczędnie używają przecinków) i ortografia (wyjątkiem jest zbędny apostrof w odmienianych nazwiskach kończących się spółgłoską, np. „Wittig’a”, „Heck’a”, „Baran’a” itd., za to „Firestona” należałoby jednak zapisać jako „Firestone’a”). W opisie badań własnych Autorka dysertacji konsekwentnie stosuje formy bezosobowe czasowników, co powoduje, że trudno stwierdzić, w którym miejscu omawia rzeczywiście swoje osiągnięcia (takie wątpliwości można mieć na stronach 36-38). Styl rozprawy jest odpowiedni dla opracowań tego typu. Zdarzyło się jedynie kilka niekoniecznie zręcznych sformułowań, można przeczytać np. o „potencjalnie praktycznych możliwościach aplikacji” (str. 29), pochodnych „sfunkcjonalizowanych m.in. takimi grupami funkcyjnymi” (str. 47) czy uzyskaniu produktów „z przyzwoitymi wydajnościami” (str. 46).

Oczywiście trudno dopatrzeć się poważnych uchybień w artykułach opublikowanych w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych. Moje drobne wątpliwości wzbudziły jedynie zaprezentowane w pracy D1 korelacje różnic przesunięć chemicznych wybranych jąder  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{19}\text{F}$  ze stałą Hammetta dla podstawników w pierścieniu fenyłowym pochodnych tiadiazoli **6** (rysunek 5). Tendencje są wyraźne, niemniej obserwowane zmiany w dwóch przypadkach mieszczą się w granicach 0,3-0,4 ppm. Na wykresach nie zaznaczono błędu pomiarowego, jednak dokładność określenia przesunięcia chemicznego – przynajmniej w rutynowych pomiarach – jest ograniczona. Stąd, moim zdaniem, określenie zależności jako dopasowanej funkcją drugiego stopnia jest dość odważne. W pracach D1 i D2 nie podano ponadto, jaka substancja była wzorcem w pomiarach  $^{19}\text{F}$  NMR.

W pracy D1 Autorzy postulują mechanizm uwzględniający powstawanie dirodnika. Czy były podjęte próby wykrycia go w mieszaninie reakcyjnej?

Mechanizm proponowany w pracy D4 wyjaśnia regioselektywne tworzenie produktu spiranowego oraz powstawanie pochodnych pirazolu, nie jest natomiast oczywiste, dlaczego podwójna cyklizacja zachodzi w sposób diastereoselektywny.

Szereg związków, których otrzymanie opisali Autorzy w publikacjach D1-D4, jest chiralnych. Czy były podejmowane próby otrzymania ich w postaci czystej enancjomerycznie, albo na drodze rozdziału racematów, albo prowadzenia reakcji na drodze enancjoselektywnej? Może to być istotne w przypadku np. badań aktywności biologicznej tych związków lub ich dalszych przekształceń, w których generowane byłyby kolejne elementy chiralności.

Wymienione w recenzji wątpliwości i dostrzeżone uchybienia nie wpływają na ogólną bardzo pozytywną ocenę rozprawy. Jej Autorka uzyskała szereg wartościowych wyników,

skutecznie eksplorując możliwości zastosowania imin trifluoroacetonitrylu w syntezie funkcjonalizowanych układów heterocyklicznych.

Zwraca uwagę znacząca aktywność naukowa mgr Greta Utecht, przejawiająca się na przykład udziałem w kilku konferencjach międzynarodowych oraz kilkunastu krajowych, również z wystąpieniami ustnymi. Jest współautorką łącznie 11 prac oryginalnych – oprócz 4 wchodzących w skład rozprawy są to artykuły w *Journal of Organic Chemistry*, *Journal of Fluorine Chemistry*, *Synthesis*, *Tetrahedron Letters*, *Tetrahedron: Asymmetry* i *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Do tego należy dodać pracę przeglądową w *Wiadomościach Chemicznych*. Jest kierownikiem grantu NCN *Preludium*, była też wykonawcą w Grantcie MNiSW *Iuventus Plus*. Z przedstawionych danych wynika, że pracę naukową rozpoczęła jeszcze w czasie studiów magisterskich (udział w grantcie NCN, staż naukowy w Vanderbilt University, publikacja). Przytoczone tytuły projektów, publikacji i prezentacji konferencyjnych wskazują na rozległość zainteresowań naukowych Doktorantki, obejmujących różnorodnie zagadnienia chemii związków heteroorganicznych.

Podsumowując, praca doktorska spełnia wymagania stawiane tego typu opracowaniom określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zm. w Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365 oraz w Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455). Wnioskuje o dopuszczenie mgr Greta Utecht do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, z uwagi na wysoki poziom rozprawy i wartość naukową przedstawionych w niej wyników składam wniosek o jej wyróżnienie.

E. Wójcieszko