



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

Recenzja pracy doktorskiej mgr Róży Hamery-Fałdygi p.t.

„Rozwój metod syntezy i badania nad reaktywnością tioketonów funkcjonalizowanych grupą ferrocenylową” przedstawiona Radzie Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiej w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

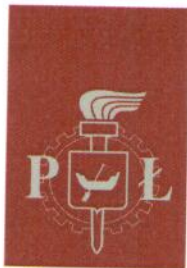
Od momentu odkrycia cząsteczki ferrocenu i późniejszego poprawnego przypisania jego struktury, chemia tego związku i jego pochodnych stanowi dynamicznie rozwijający się obszar badawczy fascynujący wielu chemików na całym świecie. Dlatego też opracowywanie nowych metod syntezy cząsteczek zawierających ten element strukturalny ma istotne znaczenie i budzi duże zainteresowania środowiska, szczególnie jeżeli do tego celu wykorzystywane są nieklasyczne reagenty. Do takich zdecydowanie należą tioketony, przy czym należy podkreślić, że opanowanie sposobów ich syntezy oraz reaktywności nie jest zadaniem łatwym. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Róży Hamery-Fałdygi, zrealizowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, podejmuje to trudne wyzwanie. Zasadniczym jej celem jest poszukiwanie nowych zastosowań tioketonów funkcjonalizowanych ugrupowaniem ferrocenylowym w syntezie organicznej. Promotorem pracy jest prof. dr hab. Grzegorz Młostoń, który jest uznanym autorytetem w chemii organicznych związków siarki. Podjęcie przez Doktorantkę badań ułożonych w tej tematyce uważam za w pełni uzasadnione i cenne z punktu widzenia poznawczego.

Praca doktorska została przedstawiona w postaci opatrzonego komentarzem, monotematycznego cyklu pięciu publikacji. Takie podejście do przygotowywania rozpraw doktorskich, do niedawna uznawane za nieklasyczne, staje się powoli standardem. Niewątpliwą zaletą tej sytuacji jest konieczność opublikowania uzyskanych wyników badań przed złożeniem pracy. Ten warunek został spełniony w przypadku recenzowanej dysertacji, a wszystkie artykuły zostały ogłoszone drukiem w czasopismach chemicznych o zasięgu międzynarodowym charakteryzujących się dobrymi współczynnikami oddziaływania IF. W tym miejscu chciałbym podkreślić, że całkowity dorobek naukowy Doktorantki obejmuje aż 17 publikacji w czasopismach z listy JCR, co jest wynikiem zdecydowanie ponad przeciętnym na tym etapie kariery naukowej i stanowi bardzo dobry prognostyk co do dalszego rozwoju naukowego Doktorantki. Tym bardziej, że mgr Hamera-Fałdyga uczestniczyła jako wykonawca w realizacji dwóch projektów badawczych finansowanych przez NCN w ramach programów Maestro-3 oraz Opus-7. O aktywności naukowej Doktorantki dobrze świadczą również prezentacje ustne (12 komunikatów) oraz



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax. 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





posterowe (18 komunikatów) na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa składa się z dziewięciu części. Do najważniejszych z nich niewątpliwie należą: rozdział 4 stanowiący swoiste wprowadzenie literaturowe do rozprawy, rozdział 5 definiujący cel i zakres pracy oraz 6 omawiający uzyskane wyniki. Całość uzupełniają streszczenia (w języku polskim i angielskim), spis publikacji będących podstawą dysertacji, podsumowanie, krótki życiorys oraz zestawienie dorobku naukowego Doktorantki. Do tak przygotowanego opracowania dołączone zostały wydruki wszystkich pięciu publikacji stanowiących rozprawę oraz oświadczenia współautorów opisujące ich wkład w powstanie poszczególnych prac. Odnośniki do literatury cytowanej recenzowanej dysertacji zostały umieszczone w tekście rozprawy w postaci przypisów dolnych i obejmują 99 starannie dobranych pozycji odnoszących się do najistotniejszych artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką. Ten element przygotowanego opracowania zawiera niewielką liczbę drobnych błędów edytorskich (np. niepoprawny formatowanie odnośnika 65 oraz jego powtórzenie w pozycji 66, czy brak kropek w skrótach nazw czasopism w kilku miejscach).

Rozdział 4 zatytułowany Komentarz do rozprawy doktorskiej potraktować należy jako część literaturową rozprawy. Został on poświęcony omówieniu: (1) metod syntezy tioketonów ferrocenylowych; (2) reakcji [3+2]-cykloadycji z udziałem tioketonów i diazometanu; (3) reakcji olefinowania realizowanych z użyciem organicznych związków siarki; (4) metod przygotowania pochodnych dibenzofulwenu i ferrocifenu. Taki dobór materiału uważam za w pełni uzasadniony w kontekście tematyki badań własnych Doktorantki. Ułatwia on bowiem czytelnikowi umiejscowienie osiągnięć mgr Hamery-Fałdygi w świetle wcześniejszych precedensów literaturowych. Trochę szkoda, że w niektórych przypadkach omawiane metody syntezy nie zostały zilustrowane schematami. Jako chemicy organiccy przyzwyczajeni jesteśmy bowiem do śledzenia przemian chemicznych za pomocą wzorów chemicznych, a ich mechanizmów przy użyciu formalizmu strzałkowego. Jest to szczególnie odczuwalne w momencie omawiania często wieloetapowych mechanizmów reakcji (np. olefinacji Julia). Czytając ten rozdział natknąłem się na kilka problemów, które wymagają komentarza ze strony Doktorantki:

- (1) Zastanawia mnie przyczyna pominięcia w przestawionym na Schemacie 1 opisie mezomerycznym ylidu tiokarbonylowego jego trzeciej struktury granicznej w której ładunek ujemny zlokalizowany byłby na metinowym atomie węgla, a wiązanie podwójne znajdowałoby się pomiędzy atomem siarki, a metylenowym atomem węgla (ta sama uwaga odnosi się do Schematu 26, strona 45). Ponadto, prosiłbym o komentarz na temat udziału pokazanej struktury dirodnikowej w opisie cząsteczki tego ylidu.

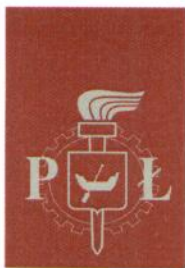


- (2) Na stronie 22 Doktorantka omawiając mechanizm reakcji Bamforda-Stevensa stwierdza, że tworzące się pośrednio karbeny po ich dimeryzacji dają oczekiwane produkty olefinowania. Produkty docelowe nie są jednak dimerami. Jak należy rozumieć ten opis?
- (3) Czy przestawiona na Schemacie 13 katalizowana kwasem reakcja dehydratacji adduktu diarylolitu do estru zawierającego ugrupowanie ferrocenyłowe rzeczywiście została zrealizowana w środowisku wodnym?

Kolejny rozdział definiuje cel i zakres pracy. Było nim opracowanie efektywnej procedury syntezy tioketonów ferrocenylo-arylowych, -hetarylowych oraz -alkilowych na drodze tionowania odpowiednich ketonów. Związki te Doktorantka zamierzała następnie wykorzystać w syntezie wybranych heterocykli siarkowych na drodze reakcji [3+2]-cykloaddycji oraz tri- lub tetrapodstawionych etylenów.

W rozdziale 6 Doktorantka omówiła wyniki zrealizowanych prac naukowo-badawczych. Został on podzielony na pięć podrozdziałów odnoszących się do poszczególnych publikacji stanowiących podstawę rozprawy. Pierwszy z nich opisuje badania związane z opracowaniem skutecznych procedur syntezy tioketonów zawierających podstawnik ferrocenyłowy z wykorzystaniem reakcji tionowania odpowiednich związków karbonylowych. Wyjściowe ketony zostały otrzymane z wybranych kwasów karboksylowych w sekwencji reakcji obejmującej ich aktywację poprzez przekształcenie w odpowiedni bezwodnik i następczą reakcję z ferrocenem lub związkiem heteroaromatycznym. Reakcja tionowania otrzymanych ketonów została zrealizowana przy użyciu odczynnika Lawessona we wrzącym tetrahydrofuranie. Związki te zostały następnie wykorzystane w cykloaddycji typu [3+2] z difenyldiazometanem. Utworzone pierwotnie cykloaddukty ulegały następcej spontanicznej eliminacji azotu dając odpowiednie tiirany jako wyłączne produkty.

Kolejny fragment badań dotyczył syntezy 1,3-ditiolanów posiadających w swojej strukturze fragment ferrocenyłowy. Kluczowy etap opracowanej metodologii stanowiła cykloaddycja typu [3+2] pomiędzy tioketonami, a ylidami tiokarbonyłowymi (generowanymi *in situ* w reakcji aromatycznych tioketonów z diazometanem). Niezwykle ważnym zagadnieniem, któremu Doktorantka poświęciła dużo uwagi jest regioselektywność przemiany. Posługując się spektroskopią NMR mgr Hamera-Fałdyga ustaliła strukturę tworzących się regioizomerów. Obserwację dotyczącą odmiennej regioselektywności procesu powodowanej zmianą struktury wyjściowego tioketonu uznając za bardzo wartościowy fragment rozprawy. Tym bardziej, że Doktorantka zracjonalizowała taki wynik transformacji proponując nieuzgodniony mechanizm przemiany przebiegający z udziałem odpowiedniego dirodnika jako kluczowego związku pośredniego. W tym kontekście zastanawia mnie czy były podejmowane próby przeprowadzenia reakcji



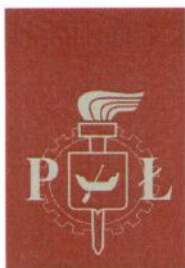
z prochiralnymi tioketonami jako prekursorami ylidów tiokarbonylowych? Jeżeli tak to jaka była diastereoselektywność procesu?

Podstawowym celem trzech ostatnich prac stanowiących podstawę recenzowanej dysertacji było wykorzystanie tioketonów jako użytecznych bloków budulcowych w syntezie olefin zawierających ugrupowanie ferrocenyłowe. Doktorantka ustaliła, że 1,3,4-tiadiazole, łatwo dostępne w całkowicie regioselektywnej [3+2]-cykloaddycji pomiędzy (trimetylosililo)diazometanem, a symetrycznymi tioketonami, mogą być skutecznie wykorzystane w reakcji z tioketonami ferrocenyłowymi. Uzyskane na tej drodze 2-trimetylosililo-1,3-ditiolany w warunkach reakcji desililowania ulegały dalszej transformacji w tetrapodstawione etyleny. W opisie tego fragmentu badań pojawia się informacja, że produkt **16a** występował w postaci dwóch rotamerów. Prosiłbym o komentarz na jakiej podstawie dokonano takiego przypisania. Czy w tym przypadku zostały przeprowadzone temperaturowe eksperymenty NMR? Nie mogę się również zgodzić się z zapisanymi za pomocą formalizmu strzałkowego mechanizmami przekształcenia związków **14a,b** w **15a,b** (Schemat 24) oraz etapu cykloeliminacji (Schemat 26).

Druga z opracowanych metodologii wykorzystuje opisaną w pierwszej publikacji [3+2]-cykloaddycję z wykorzystaniem difenyldiazometanu z tioketonami arylo-ferrocenyłowymi. Doktorantka wykazała, że ta przemiana może zostać skutecznie zrealizowana dla tioketonów alkilowo-ferrocenyłowych. Uzyskane na tej drodze tiirany ulegały reakcji odsiarczenia w obecności $P(NEt_2)_3$. Warto podkreślić, że użyteczność metodologii została potwierdzona w syntezie wybranych ferricofenów skutkując opracowaniem „podejścia siarkowego” do tej klasy związków. Pojawiające się na stronie 49 określenie „wydajności produktów” jest zbyt żargonowe. Wydajność jest bowiem terminem charakteryzującym daną transformację chemiczną, a nie jej produkt.

W ostatnim fragmencie badań Doktorantka postanowiła sprawdzić użyteczność α -diazoketonów jako 1,3-dipoli w reakcji z tioketonami ferrocenyłowymi, kontynuując tym samym rozwój interesującego zagadnienia dotyczącego wykorzystania [3+2]-cykloaddycji połączonej z następczą eliminacją cząsteczki azotu i spontanicznym odsiarczeniem w syntezie olefin. Tym razem jako katalizator zrealizowanej przemiany kaskadowej wykorzystany został nadchloran litu, a reakcja była prowadzona we wrzącym tetrahydrofuranie. W tym miejscu poprosiłbym o komentarz na temat selektywności *E/Z* opracowanej metodologii.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że przedstawiona do recenzji praca jest rozbudowana jeżeli chodzi o materiał metodologiczny. Znacząco poszerza naszą wiedzę związaną z syntezą i wykorzystaniem tioketonów ferrocenyłowych jako użytecznych bloków



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

budulcowych w syntezie organicznej, w szczególności jeżeli chodzi o metody syntezy olefin. Praca doktorska została przygotowana w sposób dojrzały i pokazuje dużą wiedzę Doktorantki. Uwagę zwraca Jej biegłość jeżeli chodzi o wykorzystanie spektroskopii NMR w dociekaniach strukturalnych i mechanistycznych. Wyrażam przekonanie, że cel pracy został całkowicie osiągnięty, a przeprowadzone badania prezentują wysoki, światowy poziom naukowy i spełniają warunek oryginalności. Drobne błędy gramatyczne i edytorskie pojawiające się w tekście nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę rozprawy, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny.

W mojej opinii rozprawa doktorska mgr Róży Hamery-Fałdygi spełnia wymagania ustawowe. Dlatego też wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań, interesujące rozwiązania metodologiczne oraz bardzo bogaty dorobek publikacyjny Doktorantki zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Róży Hamery-Fałdygi przez Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego.



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax. 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

