

Warszawa, dnia 02 lipca 2018 r.

dr hab. Michał Barbasiewicz  
Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii  
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa  
barbasiewicz@chem.uw.edu.pl

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PANI MGR RÓŻY HAMERY-FAŁDYGI**  
**pt. "Rozwój metod syntezy i badania nad reaktywnością tioketonów funkcjonalizowanych**  
**grupą ferrocenyłową"**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Róży Hamery-Fałdygi zatytułowana "Rozwój metod syntezy i badania nad reaktywnością tioketonów funkcjonalizowanych grupą ferrocenyłową" została zrealizowana w zespole prof. Grzegorza Mlostonia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Tematyka pracy dotyczy syntezy i przekształceń organicznych związków siarki, pierwiastka dobrze znanego, dostępnego i o licznych unikalnych zastosowaniach. W obszarze zainteresowań Doktorantki znalazły się cząsteczki zawierające szczególną kombinację dwóch elementów strukturalnych: grupy tiokarbonylowej i szkieletu ferrocenu, których przykłady były już wcześniej wzmiankowane w literaturze. O ile typowe związki tiokarbonyłowe charakteryzują się niewielką stabilnością, nieliczne trwalsze pochodne tego typu znajdują zastosowania m.in. jako substraty w procesach o mechanizmie elektrocyklicznym. Ze względu na ich wyjątkowe własności superdipolarofilowe i superdienofilowe w łagodnych warunkach mogą one tworzyć układy heterocykliczne. Z kolei pochodne ferrocenu, znane m.in. z właściwości redoks, wykorzystywane są w chemii medycznej i materiałowej. Jedną z kluczowych obserwacji Doktorantki, dokonaną na początku badań, była wysoka stabilność tioketonów ferrocenyłowych, w porównaniu do ich analogów aromatycznych i heteroaromatycznych. Choć stabilizujący efekt kompleksu sandwiczowego nie był dyskutowany, jego praktyczną konsekwencją była możliwość otrzymania, charakteryzacji i badań przekształceń tioketonów, bez obaw o przebieg konkurencyjnych procesów rozkładu.

Na zbiór publikacji przedstawiony w ramach niniejszej dysertacji składa się 5 artykułów opublikowanych w czasopismach branżowych (*Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.; Beilstein J. Org. Chem.; Org. Biomol. Chem.* i dwie prace w *J. Sulfur Chem.*). Są to czasopisma specjalistyczne dotyczące chemii heteroatomów, oraz ogólnej chemii organicznej o umiarkowanym lub dobrym „stopniu oddziaływania” (IF od 0.809 do 3.564). Z pewnością ma to związek z dość wąską tematyką prowadzonych badań. Zgodne oświadczenia współautorów, w większości posiadających tytuły profesorskie, nie pozostawiają wątpliwości odnośnie kluczowej roli mgr Hamery-Fałdygi w przedstawionych pracach, a rola promotora to w każdym przypadku „*sformułowanie zadania badawczego, nadzór i pomoc przy jego realizacji, współpraca przy redagowaniu tekstu publikacji (bez części eksperymentalnej i oprawy graficznej), oraz korespondencja z redakcją czasopism*”. Należy uznać, że jest to typowy udział kierownika projektu i opiekuna naukowego w dziedzinach eksperymentalnych, w których oprócz kompetencji merytorycznych wymagane jest stworzenie laboratorium, uzyskanie finansowania badań i często wieloletnie rozwijanie tematyki badawczej.

Przechodząc do oceny merytorycznej, **publikacja pierwsza** pt. „*Synthesis of ferrocenyl thioketones and their reactions with diphenyldiazomethane*” (*Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 2125-2133) dotyczy syntezy ketonów ferrocenyłowych z użyciem reakcji Friedla-Craftsa mieszanym bezwodnikiem kwasu ferrocenokarboksylowego i trifluorooctowego, które w obecności katalizatora acylowały bogate elektronowo areny (ferrocen, N-metylopirol, oraz selenofen). Ponieważ

w analogicznych warunkach reakcja z benzenem nie powiodła się, zastosowano alternatywną kombinację, w której mieszaną bezwodnik utworzono z kwasu benzoowego i acylowano nim ferrocen. Łącznie otrzymano 4 ketony, które scharakteryzowano, a następnie przekształcono w odpowiednie tioketony z użyciem odczynnika Lawessona. Związki te poddano następnie działaniu diazometanu, 2-diazopropanu, oraz difenyldiazometanu, jednak tylko z ostatnim z nich uzyskano zdefiniowane produkty, które zidentyfikowano, jako podstawione tiirany. Postulowany mechanizm tego procesu obejmował [3+2]-cykloaddycję do grupy tiokarbonylowej, ekstruzję cząsteczkowego azotu, a następnie cyklizację ylidu tiokarbonylowego.

**Publikacja druga** pt. „*Synthesis of ferrocenyl-substituted 1,3-dithiolanes via [3+2]-cycloadditions of ferrocenyl hetaryl thioketones with thiocarbonyl S-methanides*” (*Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1421-1427) opisuje dalszy ciąg badań reakcji tioketonów ferrocenyloowych, tym razem z ylidami tiokarbonyłowymi generowanymi *in situ* z diazometanu i tioketonów aromatycznych i cykloalifatycznych, co prowadziło do podstawionych pięcioczłonowych 1,3-ditiolanów (podejście 2+1+2). W przypadku użycia jako prekursorów dipoli tioketonów cykloalifatycznych obserwowana była izomeria położenia podstawników, wynikająca z dwóch wzajemnych orientacji reagujących fragmentów  $C=S^{\oplus}-C^{\ominus}$  i  $C=S$ . Powstawanie obu izomerów tłumaczono zmianą mechanizmu cykloaddycji z dwuetapowego, przebiegającego poprzez stabilizowany 1,5-dwurodnik, na klasyczny mechanizm uzgodniony. Cztery z otrzymanych 1,3-ditiolanów zostały scharakteryzowane metodami rentgenostrukturalnymi. Szczegółowa analiza widm NMR pozwoliła jednoznacznie zidentyfikować izomeryczne produkty w reakcjach, w których tworzyły się mieszaniny. Cenną obserwacją był też fakt, że w reakcji z tioketonem ferrocenylo-metylowym tworzył się wyłącznie mniej załoczony izomer ditiolanu (dla pozostałych przypadków obserwowany co najwyżej, jako produkt uboczny), który najprawdopodobniej powstawał w procesie o mechanizmie uzgodnionym. Jak postulowali autorzy, była to konsekwencja ograniczonej stabilizacji dwurodnika, poprzez zmianę grupy hetarylowej na metylową.

**Publikacja trzecia** pt. „*Silylated thiocarbonyl S-methanides as key intermediates in one-pot olefination reactions leading to ferrocenyl-substituted ethenes and dibenzofulvenes*” (*J. Sulfur Chem.* **2018**, *39*, 267-278) stanowi kluczowe osiągnięcie dysertacji, związane z syntezą podstawionych etylenów. Ponownie wykorzystywana jest strategia tworzenia ylidów tiokarbonylowych i ich następczych reakcji z tioketonami ferrocenyłowymi. Ponieważ jednak wyjściowe ylidy generuje się w reakcji z (trimetylosililo)diazometanem powstające 1,3-ditiolany zawierają podstawnik krzemowy w pozycji 2, co otwiera drogę to katalizowanego jonami fluorkowymi procesu fragmentacji (retro-[3+2]-cykloaddycji) z uwolnieniem ditiomrówczanu. Ostatecznie więc cztery kolejne przebiegające po sobie procesy (cykloaddycja→ekstruzja azotu→cykloaddycja→fragmentacja) łączą dwie jednostki tiokarbonylowe do tetrapodstawionych etylenów w reakcji nasuwającej skojarzenia z siarkową wersją sprzęgania McMurrego. Co więcej, z uwagi na następczy charakter tych procesów osiągnięta jest wysoka selektywność łączenia dwóch różnych układów tiokarbonylowych, w odróżnieniu od kontrolowanej głównie statystyką wersji katalizowanej związkami tytanu.

**Publikacja czwarta** pt. „*Efficient synthesis of ferrocifens and other ferrocenyl-substituted ethylenes via a 'sulfur approach'*” (*Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4350-4356) przedstawia zastosowanie reakcji Bartona-Kellogga (tzw. dwukrotnej ekstruzji) do syntezy ferrocifenów, czyli tetrapodstawionych etylenów zawierających podstawnik ferrocenyloowy, które wykazują właściwości przeciwnowotworowe. W tym celu tioketony alkilowo ferrocenyloowe ( $R=Me, Et, Pr$ ) traktowano bis(4-metoksyfenylo)diazometanem, uzyskując po spontanicznym uwolnieniu azotu tetrapodstawione tiirany. Następnie w wyniku desulfuryzacji tris(dietyloamino)fosfiną  $(Et_2N)_3P$  tworzyły się podstawione olefiny, a ostatnim etapem syntezy ferrocifenów było odbezpieczenie funkcji eterowej

bromkiem boru (OMe→OH). W analogiczny sposób otrzymano także serię pochodnych (benzofulwenów), w których pierścienie fenylove difenylo diazometanu połączone były ze sobą w pozycjach orto bezpośrednio (wychodząc z diazofluorenu), lub poprzez mostek etylenowy.

Ostatnia **piąta publikacja** pt „*Microwave-assisted reactions of  $\alpha$ -diazoketones with hetaryl and ferrocenyl thioketones*” (*J. Sulfur Chem.* **2018**, 39, 47-63) jest zdecydowanie najobszerniejsza z przedstawionej serii. Podobnie jak w poprzedniej przedstawione są tu reakcje tioketonów z diazozwiązkami, jednak w tym przypadku znacznie mniej reaktywnymi  $\alpha$ -diazoketonami, a procesy takie promuje się wykorzystując promieniowanie mikrofalowe, lub katalizę nadchloraanem litu w podwyższonej temperaturze. Oprócz oczekiwanych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów, będących produktami olefinacji Bartona-Kellogga, tworzyły się także inne związki. Ponieważ przejściowe ylidy tiokarbonylowe sprzężone były z grupą karbonylową ich proces elektrocyklizacji oprócz tiiranów, mógł prowadzić także do pochodnych 1,3-oksatioli. Dla niektórych substratów obserwowane były jeszcze inne produkty uboczne, m.in. zawierające pierścień czterocłonowy, oraz pochodna tieno[3,4-*b*]tiofenu, dla których zaproponowano mechanizm powstawania.

Podsumowując opublikowany materiał, przedstawione procesy i transformacje oprócz walorów poznawczych posiadają także znaczenie praktyczne związane z syntezą ferrocifenów i dibenzofulwenów, o interesujących właściwościach. Choć tematyka badań z pozoru może sprawiać wrażenie niszowej i specjalistycznej, jest to po prostu kolejne, oryginalne podejście do syntezy alkenów, która wciąż pozostaje zdominowana przez stechiometryczne reakcje odczynników heteroorganicznych. W efekcie uzyskujemy wyspecjalizowane procedury syntezy ferrocenyloetylenów oraz niektórych fulwenów, które nie sposób byłoby przewidzieć, bądź zaplanować, bez wcześniejszego rozpoznania tej tematyki.

W tym kontekście na szczególne podkreślenie zasługuje **dorobek naukowy** Doktorantki, na który składa się łącznie **17 publikacji**, z lat 2015-2018. Prace te w większości są wieloautorskie, będąc efektem współpracy Promotora z prof. Heimgartnerem, choć zdarzają się też wyjątki, jak np. samodzielny mini przegląd mgr Hamery-Fałdygi w *Synthesis*, dotyczący ferrocenu. Nie ulega wątpliwości, że Doktorantka posiada już umiejętność pisania artykułów naukowych, co na tym etapie kariery zasługuje na szczególne wyróżnienie. Dodatkowo uzyskane wyniki prezentowane były osobiście na licznych konferencjach (**7 wystąpień ustnych i 14 prezentacji posterowych**).

Za zdecydowaną zaletę ocenianej dysertacji należy uznać także formę prezentacji, w której zamiast klasycznej „tezy”, przedstawiony jest zbiór artykułów opatrzonego obszernym wprowadzeniem i komentarzem. Forma taka w dyscyplinach ścisłych jest obecnie standardem dla wniosków o nadanie stopnia doktora habilitowanego, czy tytułu profesora, a umiejętność publikowania wyników – jedną z niezbędnych kompetencji przyszłego naukowca. Uwzględniając kryteria formalne czasopism (np. dotyczące ustalania struktury i charakteryzacji nowych związków), oraz ocenę merytoryczną prac w anonimowym procesie *peer review*, należy uznać, że poziom wymagań jest zdecydowanie wyższy, niż w przypadku klasycznej formy rozprawy doktorskiej. Choć z pewnością nie każdy projekt naukowy może zostać opisany w takiej formie, nietrudno odnieść wrażenie, że wiele znakomicie zredagowanych dysertacji po etapie obrony trafia na półkę i nie uczestniczy już więcej w obiegu informacji naukowej. Z tej perspektywy prezentacja cyklu publikacji posiada zdecydowane zalety.

Oceniana rozprawa składa się ze streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu literaturowego (19 stron), omówienia uzyskanych wyników z podsumowaniem (23 strony), informacji o dotychczasowym przebiegu pracy naukowej (życiorys, wykaz publikacji i wystąpień konferencyjnych), reprodukcji opublikowanych prac (52 strony), oraz oświadczeń siedmiu

współautorów. Z recenzenckiego obowiązku wymienię kilka drobnych usterek redakcyjnych, które zauważyłem podczas lektury:

- na str. 12, nazwy eter bis(2-metoksyetylowy) i eter dimetylowy glikolu etylenowego dotyczą dwóch różnych związków i nie mogą być stosowane zamiennie,
- na str. 13 zamiast 1,1,2,2-tetraferrocenyloetan, powinno być eten,
- odsyłacze [19] i [20] to ten sam artykuł w dwóch wersjach językowych, a [64] i [65] to dokładnie ten sam tekst,
- okazjonalnie pojawiają się literówki, np. na str. 15 i 17 „cyklobutanon” i „cyckloaddycje”,
- na str. 19 zamiast „ $\beta$ -hydroksysulfon” jest „ $\beta$ -alkoksylsulfon”,
- wielokrotnie używane jest słowo „następna”, zamiast „następczą” (na str. 20, 23, 24),
- na str. 22, schemat 8, reakcja Bamforda-Stevensa nie przebiega poprzez wspomnianą w tekście dimeryzację karbenów/karbenoidów, gdyż powstała olefina posiada tyle samo atomów węgla, co hydrazon, czy pośredni diazozwiązek. Jest to raczej przykład migracji atomu wodoru 1,2,
- na str. 41, określenie „oligomeryczne dimery” wydaje się być wewnętrznie sprzeczne,
- a na str. 53, zamiast "diazofluorenonem", powinno być "diazofluorenem".

Te drobne niedociągnięcia w żadnym stopniu nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o rozprawie, którą oceniam bardzo wysoko. Nie ulega wątpliwości, że Doktorantka włożyła wiele pracy zarówno w część syntetyczną, jak i bieżące, systematyczne opracowywanie wyników, a znakomity dorobek publikacyjny udało jej się zgromadzić już w momencie składania pracy **w regulaminowym czteroletnim terminie**. Będąc **wykonawcą dwóch grantów** finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (Maestro i Opus) Pani Róża pełniła wiodącą rolę, jako eksperymentator, oraz aktywnie uczestniczyła w publikowaniu i prezentowaniu uzyskanych wyników.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana **rozprawa doktorska autorstwa Pani mgr Róży Hamery-Fałdygi spełnia wszystkie wymagania** określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym, oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65/2003 poz. 595, z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym **wnioskuję o dopuszczenie Pani mgr Róży Hamery-Fałdygi do dalszych etapów przewodu doktorskiego**. Dodatkowo, biorąc pod uwagę osiągnięcia Doktorantki, rekomenduję Radzie Naukowej wyróżnienie Jej pracy doktorskiej, a dodatkowe uzasadnienie mojego wniosku przedstawiam w odrębnym załączniku.



dr hab. Michał Barbasiewicz