

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Mateusza Kowalczyka

„Nowe zastosowania D-A cyklopropanów w syntezach heterocykli siarkowych
oraz innych związków siarkoorganicznych”

Pochodne cyklopropanu, zawierające wicynalne podstawniki elektronodonorowe i elektronoakceptorowe (dalej, za Autorem, D-A cyklopropany) są ważnymi substratami w syntezie organicznej, w szczególności opisano wiele przykładów ich zastosowań w syntezach produktów naturalnych. Obecność wymienionych, stabilizujących ładunki, grup oraz naprężenie pierścienia trójcłonowego umożliwiające rozerwanie wiązania węgiel-węgiel pierścienia cyklopropanowego, z reguły w łagodnych warunkach, najczęściej w obecności kwasu Lewisa. Prowadzi to do 1,3-dipoli, które mogą być wychwycone zarówno przez czynniki elektrofilowe, jak i nukleofilowe, wstąpić w reakcje cykloaddycji dipolarnej, ulec przegrupowaniom wewnątrzcząsteczkowym lub innym przemianom. Burzliwy rozwój chemii D-A cyklopropanów obserwujemy zwłaszcza w ostatnim dwudziestoleciu. Potwierdzają to liczne artykuły przeglądowe, opublikowane w ostatnich latach, a także monografia z roku 2024 (*Donor acceptor cyclopropanes in organic synthesis*, P. Banerjee, A. T. Biju, edytorzy, Wiley-VCH 2024), do pełnej wersji tego dzieła recenzent i zapewne Doktorant jeszcze nie mieli dostępu.

Główna część rozprawy doktorskiej mgr. Kowalczyka poświęcona jest badaniom reaktywności wybranych organicznych związków siarki z D-A cyklopropanami. Jej tematyka wpisuje się w ogólny nurt badań Promotora pracy – prof. Grzegorza Mlostonia, którego osiągnięcia m.in. w dziedzinie związków siarkoorganicznych (w tym reakcje z D-A cyklopropanami) są powszechnie znane i uznane przez społeczność chemików organików. Rozprawę stanowi spójny tematycznie cykl sześciu publikacji (3x *European Journal of Organic Chemistry*, *Materials*, *Journal of Natural Products*, *Molecules*). [W tekście pracy mowa jest o pięciu artykułach i jednym przygotowywanym do druku. Informację o przyjęciu do opublikowania szóstej pracy i jej wydruk otrzymałem od Promotora 4.09 br.] Kopie publikacji poprzedza wstęp, w którym Autor przedstawił założenia i cel pracy, część literaturowa i opis badań własnych. W opisie Doktorant omówił dość skrótowo (co jest usprawiedliwione) opublikowane

wyniki oraz obszerniej (rozdział 3.1.3.1, 3.1.3.2 i 3.2.4) rezultaty, które nie były opublikowane do momentu zakończenia prac nad manuskrytem. Do wyników nieopublikowanych przedstawił dobrze udokumentowaną część doświadczalną. Pracę kończy podsumowanie i bibliografia, która liczy 75 pozycji.

W części literaturowej (37 str.), ściśle związanej z tematyką rozprawy, Doktorant przedstawił ogólne informacje o D-A cyklopropanach oraz metodach ich syntezy (2.1.1, 3 str.) oraz omówił reaktywność tych związków w reakcjach ze związkami siarkoorganicznymi (2.1.2, 10 str.). Znacznie więcej miejsca poświęcił budowie, metodom syntezy i własnościom związków tiokarbonylowych: imidazolo-2-tionów, tetrazolo-5-tionów, tioketenów i tropotionowi (siarkowy analog troponu) (2.2-2.5, 24 str.). Rozdziały 2.1.2, 2.2-2.5 świadczą o jego dobrym przygotowaniu teoretycznym dotyczącym podjętej tematyki badawczej oraz o dobrej znajomości zagadnień literaturowych. Wybór przykładów dokonany przez Autora uważam za właściwy. Podoba mi się podawanie odnośników do literatury na dole strony, znakomicie ułatwia to lekturę (Doktorant zamieścił też spis literatury na końcu pracy).

Niedosyt budzi trzystronicowy rozdział wstępny zatytułowany „Ogólne informacje o D-A cyklopropanach oraz metodach ich syntezy”. Autor wspomina jedynie metodę Coreya-Chaykovskiego, Simmonsa-Smitha i przyłączanie karbenu/karbenoidu, generowanego z estru diazomalonowego do alkenów zawierających podstawnik elektronodonorowy. Uważam, że należało przynajmniej wyliczyć inne ważne sposoby syntezy D-A cyklopropanów, takie jak cykloalkilowanie CH kwasów, przyłączanie związków α -halokarbonylowych do alkenów z następczą cyklizacją, reakcje alkenów z halokarbenami z następczą redukcją lub wymianą chlorowca na grupę elektronodonorową, a także szerzej omówić cyklopropanowanie odpowiednich alkenów za pomocą diazozwiązków. Uważam również, że w tym miejscu należało zacytować obszerną pracę Y. V. Tomilova i wsp.: *Methods for the synthesis of donor-acceptor cyclopropanes*, *Russ. Chem. Rev.*, 2018, **87**, 201-250.

Kilka uwag redakcyjno-technicznych:

Wątpliwości budzi rys. 1 (str. 15). Wzory **a** i **b** połączono znakiem zarezerwowanym dla struktur rezonansowych (!?).

Str. 18, schemat 4: czy to jest cykloaddycja 3+2? Wydaje się, że początkowo powstaje jodokarbenoid I_2CHSml , i co dalej? Stwierdzenie Autora „wygenerowany in situ karbenoid reaguje z wiązaniem podwójnym [...] tworząc cyklopropan” jest zbyt skrótowe. Reakcja jest ciekawa, proszę o komentarz.

Str. 32: brak odsyłacza do pracy Promotora (Reakcje N-tlenków imidazolu z cykloalifatycznymi tioketonami).

Str. 37: Tiamazol na schemacie 24 oznaczono **36Cd**, w tekście **39Cd**.

Str. 40: nie podoba mi się określenie „alkilowanie tetrazolo-5-tionów chlorodifluorometanem”. Alkilowanie kojarzymy z reguły z reakcją S_N2 , mechanizm omawianego procesu jest oczywiście inny i z pewnością znany Doktorantowi (uwaga dyskusyjna).

Brakuje mi komentarza Doktoranta do wyników przedstawionych na schemacie 28 (str. 41) odnośnie wpływu rozpuszczalnika na kierunek reakcji.

Str. 47, rys. 10, struktura rezonansowa 94: strzałka nie powinna „startować” od atomu węgla grupy tiokarbonylowej.

W rozdziale „Opis badań własnych” mgr Kowalczyk zbadał przebieg reakcji znanych D-A cyklopropanów, zawierających geminalne podstawniki estrowe, z szeregiem związków tiokarbonylowych. Wszystkie reakcje prowadził wobec katalitycznej ilości triflanu skandu $Sc(OTf)_3$.

Względnie trwały 1-izopropyl-1-*t*-butylotioeten w reakcjach z serią 1,1-bis(metoksykarbonylo)-2-arylocyklopropanów, a także D-A cyklopropanów zawierających w pozycji 2 podstawniki inne niż fenyłowy (naftyłowy, winylowy, tienylowy, ftalimidowy, sukcydimidowy) wstępował w reakcję 3+2 cykloaddycji z utworzeniem z dobrymi wydajnościami pochodnych 2-metylidenotetrahydrotiofenu, w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z* – z przewagą ostatniego. Doktorant przedstawił rozsądną propozycję mechanizmu omawianego procesu.

Tropotion w reakcjach z wymienionymi D-A cyklopropanami tworzył z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami nieznaną dotąd klasę związków – pochodne tiopiranu, skondensowanego z pierścieniem cykloheptatrienowym (w tekście **6A**). Powstają one w rezultacie 8+3 cykloaddycji. We wszystkich przypadkach otrzymywał pojedynczy diastereoizomer. Kilka otrzymanych heterocykli utlenił kwasem *m*-chloronadbenzoesowym do odpowiednich sulfonów.

Enolizujące tiony azaheterocykliczne: 1-podstawione 5-merkapt-1*H*-tetrazole, imidazolo-2-tiony, 3-merkapt-1,2,3-triazol i kilka innych w reakcjach z D-A cyklopropanami, prowadzonych w temperaturze pokojowej, najczęściej tworzyły łańcuchowe produkty *S*-insercji. W przypadku *N*-podstawionych merkaptotetrazoli, w podwyższonej temperaturze Doktorant obserwował powstawanie izomerycznych produktów *N*-insercji. Wykazał, że powstają one w wyniku termicznego przegrupowania produktu *S*-insercji.

Tę część pracy oceniam bardzo wysoko. Przedstawione krótkie (jak wspomniałem wyniki badań zostały opublikowane, a więc pozytywnie zweryfikowane w procesie redakcyjnym) streszczenie nie odzwierciedla ogromu profesjonalnej pracy włożonej przez Doktoranta w realizację swoich zamierzeń. Podkreślę, że identyfikacja produktów wymagała subtelnych analiz ich widm rezonansu magnetycznego.

Druga część badań własnych umiarkowanie odpowiada jej tytułowi. Uważam, że gdyby Autor ograniczył zawartość pracy do omówionej wyżej części pierwszej, w pełni zasługiwałby na uhonorowanie stopniem doktora. Doktorant przedstawił metody syntezy soli dialkoksylimidazoliowych i ich przekształcanie w imidazolo-2-tiony. Jak wspomina na str. 73, „Badania [...] są kontynuacją wcześniejszych prac prowadzonych w naszym zespole nad syntezą i wykorzystaniem [...] N-tlenków imidazolu.”. Nie podaje odsyłacza do tych prac. Przedstawił również syntezy lepidylin A-D, alkaloidów będących solami imidazoliowymi o zbliżonej strukturze, wydzielonych ze źródeł naturalnych, oraz kilku ich analogów, w tym pochodnych fluorowanych. Ta część rozprawy jest przykładem rzetelnie wykonanej, starannie udokumentowanej, dobrej roboty chemicznej, wykorzystującej standardowe procedury. Obszerny fragment tej części rozprawy został poświęcony badaniom aktywności biologicznej (przeciwnowotworowej i przeciwwirusowej) imidazolo-2-tionów, soli imidazoliowych, lepidylin A-D oraz fluorowanych analogów lepidylin A i C. Nie mam kompetencji do oceny tych badań.

Nie mam krytycznych uwag merytorycznych do części pracy zatytułowanej „Opis badań własnych”.

Uwagi redakcyjno-techniczne:

Osobiście wolałbym, żeby była napisana w formie osobowej.

Str. 60, schemat 47: błędna nazwa związku **1a**.

Str. 63, wiersz 4 od dołu: „produktów S-insercji **12**”, a nie **15**.

Str. 64, „przedstawionych na schematach 3-5” - ??

Str. 74, odsyłacz 27: z pewnością błędny.

Str. 76, wiersz 4 od góry: „soli **105A**” - ??

W części doświadczalnej, dotyczącej wyników nieopublikowanych [jak wspomniałem, część została już opublikowana], mgr Kowalczyk przedstawił pełny zestaw analiz spektralnych otrzymanych produktów oraz dla większości związków analizy elementarne. **Czy w przypadkach gdzie ich brak, uzyskano wyniki niezgodne z obliczonymi?** Analizy elementarne są ciągle najważniejszym dowodem czystości związku. W procedurach ogólnych nie podano ilości rozpuszczalnika. **Co oznacza często powtarzany zwrot „dodano katalityczną ilość”? Czubek łopatk?**

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca wnosi istotny element nowości naukowej do badanej dziedziny. Opisuje bardzo obszerny zakres starannie zaprojektowanych i zrealizowanych prac syntetycznych i spełnia z nawiązką standardy stawiane tego typu przedsięwzięciom. Łyżka dziegciu: korekta pracy jest bardzo niestaranna (nie dotyczy to schematów i rysunków), ilość literówek, niezręczności stylistycznych, zbędnych wyrazów (ulubiony przez Autora

„otwartołańcuchowy”), błędnych sformułowań („pierścień fenyłowy” zamiast benzenowy) itp. jest zdecydowanie zbyt duża, zaznaczyłem je w tekście, wypisywanie zajęłoby zbyt wiele miejsca. Szczytowym osiągnięciem jest strona 32, gdzie naliczyłem osiem literówek, dwa przykłady nieumiejętnego stosowania metody kopiuj-wklej oraz brak cytatu do pracy Promotora. Przypuszczam, że Autor pracował nad manuskrytem w wyraźnym niedoczasie. Należy jednak podkreślić, że przewodnik po publikacjach nie jest formalnie rozprawą doktorską.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że praca mgr. Mateusza Kowalczyka spełnia wszystkie ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.