



Uniwersytet Łódzki,
Katedra Chemii Organicznej & Stosowanej
Tamka 12, PL-91-403 Łódź
Tel. (48)(42) 635-57-61; Fax: (48) (42) 665-51-62
e-mail: grzegorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl

prof. dr hab. Grzegorz Mloston

Łódź, 03 października 2023 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ, ZATYTUŁOWANEJ:
***‘Badanie reakcji α,β -nienasyconych związków karbonylowych z reagentami
binukleofilowymi’***
***złożonej przez mgr inż. Olęę Drosik Radzie Naukowej Dyscypliny ‘Nauki
Chemiczne’ działającej w Politechnice Śląskiej, w Gliwicach celem uzyskania
stopnia doktora nauk chemicznych***

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana na Wydziale Chemicznym w Katedrze Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii pod opieką naukową dr hab. inż. Wojciecha Szczepankiewicza, sprawującego rolę promotora. Jak wynika z materiałów tej rozprawy, inicjatorem projektu badawczego, który doprowadził do uzyskania wyników opisanych w tej rozprawie był zmarły kilka lat temu (04.08.2017) prof. dr hab. inż. Jerzy Suwiński, znany specjalista w zakresie syntezy organicznej oraz chemii związków heterocyklicznych.

W sposób bardzo uogólniony, tę rozprawę można potraktować jako podsumowanie wieloletnich badań nad stosunkowo prostymi w założeniu metodycznym, reakcjami α,β -nienasyconych ketonów z binukleofilową hydroksyloaminą, które powinny prowadzić do otrzymania, najlepiej w procedurze ‘one pot’, odpowiednich izoksazolin (1,2-oksazolin). Te związki heterocykliczne z labilnym wiązaniem N-O stanowią grupę cennych substratów do syntez organicznych, ponieważ można je łatwo rozszczepić i otrzymać, np. różnie podstawione w łańcuchu alifatycznym, α -aminoalkohole, bardzo przydatne na kolejnych etapach. Ponadto, izoksazoliny można otrzymywać jako związki chiralne, które otwierają drogę do syntezy asymetrycznej prowadzącej do produktów optycznie czynnych.

Powszechnie wiadomo, że reakcje najbardziej popularnych odczynników binukleofilowych, takich jak np. hydrazyna lub hydroksyloamina, ze związkami karbonylowymi, takimi jak aldehydy lub ketony, przebiegają na ogół w łagodnych warunkach i prowadzą z wysokimi wydajnościami do odpowiednich hydrazonów lub oksymów, które stanowią w wielu przypadkach cenne substraty do dalszych transformacji, dobrze znanych w syntezie organicznej. Przykładowo, hydrazony i oksymy stanowią kluczowe substraty do syntez azotowych związków heterocyklicznych, np. pirazoli, imidazoli, oksazoli, tiazoli, etc. Z odpowiednich rozdziałów podręczników chemii organicznej wiadomo, że syntezy hydrazonów i oksymów wymagają katalizy i zarówno kwasy jak i zasady mogą być wykorzystane jako katalizatory tych reakcji.

Wiele lat temu stwierdzono, że reakcje α,β -nienasyconych ketonów przebiegają w sposób bardziej skomplikowany i w trakcie prowadzonych badań ustalono, że zarówno struktura ketonu jak i zastosowane warunki reakcji mają duży wpływ na przebieg reakcji i rodzaj otrzymywanego produktu. Obszerna, pionierska praca poświęcona reakcjom α,β -nienasyconych ketonów z hydroksyloaminą ukazała się w *J. Prak. Chem.* **1933**, 137, 102 i jednym z najważniejszych ustaleń Autorów tej publikacji było to, że otrzymywane wcześniej oksymy α,β -nienasyconych ketonów można przeprowadzić w cykliczne izoksazoliny wobec stężonego kwasu siarkowego natomiast próby podobnej cyklizacji w obecności silnych zasad nie dawały rezultatu (str. 104 wspomnianej publikacji).

W swoich obszernych pracach eksperymentalnych Doktorantka starała się zoptymalizować warunki reakcji prowadzącej do 2-izoksazolin biorąc pod uwagę strukturę wyjściowego ketonu oraz rodzaj zastosowanego katalizatora. Po udanych syntezach szeregu oksymów udało się stwierdzić, że im większa jest zawada steryczna przy grupie karbonylowej w wyjściowym ketonie, tym lepsze są wydajności produktów heterocyklicznych uzyskiwanych w obecności stężonego kwasu siarkowego. Ostatecznie, Doktorantka ustaliła, że najlepsze wyniki uzyskiwane są w reakcjach z ketonami posiadającym nie-enolizującą grupę *tert*-butylową i takie substraty były następnie wykorzystywane jako związki modelowe w eksperymentach prowadzonych w obecności zarówno mocnej zasady nieorganicznej (NaOH) jak i znacznie słabszej

zasady organicznej opisywanej akronimem TRIS (2-amino-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diol). Stosując duże nadmiary chlorowodoru hydroksyloaminy w roztworze wodno-metanolowym, w obecności wodorotlenku sodu, Doktorantka otrzymała serię 3,5-dipodstawionych izoksazolin, które wydzielaa i oczyszczaa metodą chromatografii kolumnowej. Nieoczekiwanie, zamiana silnej zasady NaOH na znacznie słabszą zasadę TRIS pozwoliła na otrzymanie 5-hydroksyizoksazolidyn, które wydzielano w postaci mieszaniny obydwu diastereoizomerów. Ustalona struktura tych produktów heterocyklicznych wskazywała na to, że bardziej nukleofilowy atom azotu atakuje atom C_{β} należący do wiązania $C=C$, a nie atom C grupy karbonylowej $C=O$. Tak więc, początkowy etap tej reakcji przebiega poza grupą karbonylową i dopiero cyklizacja utworzonego adduktu daje pochodną izoksazolidyny, którą należy traktować jako formę półacetalową odpowiedniego ketonu. W trakcie wieloetapowej reakcji powstają dwa centra stereogeniczne i końcowe produkty powstawały z niską selektywnością w postaci mieszaniny dwóch diastereoizomerów nie dających się rozdzielić metodami chromatograficznymi. W mojej ocenie, ten wynik stanowi najbardziej nowatorskie osiągnięcie doktorantki, które zostało wykorzystane jako podstawa publikacji, zamieszczonej w czasopiśmie *ChemistrySelect* w roku 2022.

Warto zauważyć, że Doktorantka podejmowała próby bliższego poznania mechanizmów wieloetapowych reakcji przy wykorzystaniu metod spektroskopowych, głównie UV-Vis. Doprowadziły one do potwierdzenia hipotezy, że pierwszym etapem w reakcji α,β -nienasyconych ketonów z hydroksyloaminą jest nieodwracalna addycja nukleofilowa z udziałem atomu azotu do wiązania $C=C$ (a nie $C=O$) prowadząca do utworzenie wiązania $C-N$ z atomem węgla C_{β} .

W podsumowaniu części dotyczącej opisu badań własnych należy stwierdzić, że Doktorantka wykonała obszerny program prac eksperymentalnych poszukując odpowiedzi na trudne pytania dotyczące ustalenia mechanizmów reakcji zachodzących pomiędzy binukleofilową hydroksyloaminą oraz α,β -nienasyconymi ketonami w warunkach katalizy zasadowej. Dwa centra nukleofilowe, obecne w cząsteczce NH_2OH oraz dwa centra elektrofilowe w ketonie, w połączeniu z wpływem rodzaju podstawników (ketony enolizujące versus ketony nie-enolizujące) oraz

zróżnicowanym wpływem zastosowanego katalizatora, powodują, że reakcje przebiegają w skomplikowany i czasami nieoczekiwany sposób. Z tego powodu, nasuwa się wniosek, że bezpośrednie reakcje hydroksyloaminy z α,β -nienasyconymi ketonami posiadają ograniczone zastosowanie jako metoda syntezy wysoce funkcjonalizowanych pochodnych izoksazoliny, mogących znaleźć dalsze zastosowania jako użyteczne bloki budulcowe.

Cała rozprawa stanowi opracowanie, zajmujące łącznie 224 stron wydruku komputerowego, z czego ok. 60 stron zajmują załączniki w postaci zarejestrowanych widm ^1H , ^{13}C NMR, a także HRMS uzyskiwanych produktów. Szkoda, że nie wszystkie z nich są opisane, tak aby Czytelnik rozprawy, w prosty i szybki sposób zorientował się, który ze związków jest dokumentowany. Tytuł rozprawy sugeruje możliwość włączenia do badań licznej grupy związków karbonylowych; tymczasem, wszystkie badania opisywane w rozprawie dotyczą de facto α,β -nienasyconych ketonów.

Pierwsza część, czyli ‘Część literaturowa’, przygotowana na ok. 40 stronach wydruku komputerowego wprowadza czytelnika w tematykę związaną głównie z reakcjami odczynników bifunkcyjnych w zastosowaniach do syntez heterocykli azotowych. Szkoda, że w dyskusji o sposobach syntezy pochodnych izoksazolu, czyli izoksazolin oraz izoksazolidyn nie wspomniano o innych, bardziej przydatnych metodach otrzymywania tych ważnych bloków budulcowych. Chodziłoby w pierwszej kolejności o reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji generowanych in situ N-tlenków nitryli lub nitronów do dipolarofili acetylenowych oraz etylenowych, które są szeroko wykorzystywane we współczesnej syntezie organicznej, także w przypadku pochodnych zawierających różnorodne grupy funkcyjne. Ciekawy artykuł przeglądowy na ten temat ukazał się w *Wiadomościach Chemicznych* **2012**, 66, 1041-1070.

Rozdział 3 zatytułowano ‘Część badawcza’ i w pewnym stopniu pokrywa się ona z Rozdziałem 4, zatytułowanym ‘Omówienie badań własnych’. Przykładowo, podrozdział 3.3. zatytułowano ‘Reakcje kondensacji enonów z hydroksyloaminą’ (Str.

61) i taki sam tytuł nosi podrozdział 4.2 (str. 83). W trakcie obrony chętnie zapoznam się z uzasadnieniem takiej konstrukcji opisu wyników własnych badań.

Opisy uzyskanych wyników, pomijając ich nietypowy układ, są zredagowane poprawnie i pozwalają dobrze śledzić tok rozumowania Doktorantki. Niestety, za duży mankament opisu zarówno w ‘Części literaturowej’ jak i w ‘Części badawczej’ uważam zaniechanie numeracji związków w Schematach i na Rysunkach. Taka redakcja tekstu dotyczącego zagadnień strukturalnych oraz reakcji dotyczących przemian związków organicznych znacznie utrudnia lekturę tekstu. Warto zauważyć, że we wspomnianej publikacji *ChemistrySelect*, Doktorantka zastosowała prawidłową numerację związków i w czytelny sposób zaprezentowała kolejne etapy opisywanych badań (Schematy 6 i 7 w tekście publikacji).

W trakcie lektury rozprawy nie zauważyłem poważniejszych błędów językowych. Drobną uwagę dotyczy użytego określenia ‘wyjściowe substraty’, które, niestety, często spotykam w recenzowanych rozprawach doktorskich oraz w pracach magisterskich. Substrat z definicji stanowi ‘związek wyjściowy’ więc nie ma potrzeby dodawania takiego określenia jak ‘wyjściowy’ do słowa ‘substrat’.

Opisy eksperymentów są podane prawidłowo, lecz opisy otrzymywanych związków (bez numeracji!!) nie są pełne. W odniesieniu do związków opisanych we wcześniejszych pracach brakuje odpowiednich odnośników literaturowych, dla porównania ich właściwości fizyko-chemicznych i ew. spektralnych, np. temperatur topnienia dla ciał stałych. Dla związków nowych, nie opisanych dotychczas w literaturze zalecane jest potwierdzenie ich wzoru cząsteczkowego na drodze analizy spaleninowej (analizy elementarnej) co jednocześnie potwierdza analityczną czystość badanej i opisywanej próbki.

Dyskusja przeprowadzona przez Doktorantkę została oparta na 246 pozycjach literatury cytowanej. Ten obszerny wykaz, stanowiący ważną część każdego opracowania naukowego, został przygotowany starannie z podaniem tytułu cytowanej pracy. W standardach międzynarodowych nie ma potrzeby podawania numeru zeszytu czasopisma co pojawia się w kilku miejscach wykazu sporządzonego przez Doktorantkę.

W podsumowaniu przedstawianej recenzji pragnę podkreślić dobrą ocenę dokonań Doktorantki. Wykonała ona obszerny program badań eksperymentalnych, które doprowadziły do nowych ustaleń w kwestiach dotyczących badań nad klasycznymi reakcjami organicznymi, dotyczącymi przebiegu wieloetapowych reakcji hydroksyloaminy z α,β -nienasyconymi ketonami. Przedstawione wyniki wnoszą nowe elementy do dyskusji nad złożonymi mechanizmami tych reakcji oraz rzucają nowe światło na możliwości ich praktycznego wykorzystania. Najbardziej wartościowe rezultaty zostały opisane w niedawno opublikowanym artykule (*ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202202557), który przeszedł procedurę oceny międzynarodowego gremium recenzentów. Ponadto, Doktorantka jest współautorką artykułu przeglądowego zatytułowanego ‘*The formation of 2-isoxazolines in the reactions of α, β -unsaturated carbonyl compounds with hydroxylamine and its derivatives - a critical review*’ opublikowanego w *Current Org. Chem.* **2018**, *22*, 345-361 (dotychczas 10 cytowań). Ten artykuł który jest ściśle związany tematycznie z problemami opisywanymi w rozprawie, został przygotowany we współpracy z prof. J. Suwińskim i w moim przekonaniu należy go traktować jako punkt wyjścia do podjęcia badań opisanych w recenzowanej rozprawie.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska przedstawiona przez Panią mgr inż. Olę Drosik spełnia wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora w zakresie nauk chemicznych. W oparciu o takie stwierdzenie zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny ‘Nauki Chemiczne’ działającej na Politechnice Śląskiej w Gliwicach z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

