

Dr hab. inż. Michał Fedoryński, prof. nzw. PW  
Politechnika Warszawska  
Wydział Chemiczny

Warszawa, 27 września 2015

## Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Plichty pt.

„Badania nad syntezą i reaktywnością 2-nitrozodiaryloamin oraz ich wykorzystaniem w syntezie wielopierścieniowych związków heterocyklicznych, pochodnych fenazyny”

Od mniej więcej dziesięciu lat mam możliwość śledzić pracę prof. Zbigniewa Wróbla dotyczące nukleofilowego podstawienia wodoru *orto* w nitroarenach anionami anilin oraz prowadzić dyskusje z autorem na ich temat. Wyznam, że dość długo, doceniając wyzwania intelektualne wiążące się z tą tematyką, sądziłem że jest to dziedzina chemii peryferyjna. Byłem w błędzie, jest to obszar chemii organicznej bardzo atrakcyjny zarówno poznawczo, jak i praktycznie. Świadczą o tym liczne publikacje nie tylko z zespołu prof. Wróbla, a najnowszego dowodu dostarcza rozprawa doktorska mgr Karoliny Plichty. Wybór tematu rozprawy jest w pełni uzasadniony. Doktorantka w istotny sposób rozszerzyła zakres reakcji, prowadzących do *N*-arylo-2-nitrozoanilin – unikalnych związków, których własności chemiczne określone są obecnością dwóch funkcji azotowych, wykazujących przeciwny wpływ na aktywność pierścienia aromatycznego. Wykazała użyteczność tych związków jako substratów do syntezy fenazyn – związków wykazujących interesujące własności biologiczne.

W liczącej 23 strony części literaturowej doktorantka omówiła procesy nukleofilowego podstawienia wodoru w nitrozwiązkach aromatycznych (2.3, nader zwięźle, co jest usprawiedliwione istnieniem wielu, cytowanych w rozprawie, przeglądów na ten temat i co świadczy o znakomitej znajomości przedmiotu, która umożliwiła właściwą selekcję bardzo bogatego materiału), reakcje nitroarenów z nukleofilami, które biegną poprzez powstający z adduktu  $\sigma^H$  związek nitrozowy, oraz znaczenie pochodnych fenazyny i znane metody ich syntezy. Szczególnie wysoko oceniam podrozdział 2.2, a zwłaszcza jego część 2.2.3 (Nitrozozwiązki jako nietrwałe produkty przejściowe w reakcjach nitroarenów z nukleofilami) i 2.2.4.2 (Reakcje nitroarenów z anionami anilin. Udział grupy sąsiadującej). Ogólnie zawartość dobrze napisanej części literaturowej stanowi bardzo dobre wprowadzenie do opisu badań własnych autorki. Uważam, że tytuł podrozdziału 2.3.2 (Metody syntezy związków opartych na szkielecie fenazyny) jest sformułowany niezbyt szczęśliwie, sugeruje

transformacje związków z już istniejącym układem fenazy. Obawiam się, że chwalona przeze mnie skrótość rozdziału 2.1 w kilku miejscach czyni jednak tekst niejasnym dla niewprowadzonego czytelnika. Na stronie 17 przy omawianiu zastosowania jako utleniacza adduktu  $\sigma$  1,1-dimetylooksiranu przydałby się schemat reakcji. Podobnie opis (str. 28, pod schematem 2.11) wewnątrzcząsteczkowej reakcji nitroarenów z sulfonami allilowymi jest niezrozumiały bez znajomości tekstu cytowanych publikacji – schemat reakcji znakomicie ułatwiłby percepcję.

Uwagi szczegółowe do części literaturowej

str. 20 – schemat 2.4 a nie 2.5

str. 23 – schemat 2.6 – difenyloacetonitryl to nie związek cyjanometylenowy

str. 24 i następne – po podrozdziale 2.2.3.1 następuje 2.2.3.6, a po nich 2.2.3.2 do 2.2.3.4. Czy był zaplanowany podrozdział 2.2.3.5?

str. 28 – błąd w schemacie 2.11

str. 30 – zachęcam autorkę by przeczytała 5 linijek pod schematem 2.14

Uwagi dyskusyjne

Na str. 20 autorka słusznie podkreśla ambifilowe własności grupy nitrozowej, które m.in. odpowiadają za łatwość, z jaką związki te ulegają dimeryzacji. Stwierdzenie to jest zilustrowane (schemat 2.4) strukturą dimeru, która na obu sąsiadujących ze sobą atomach azotu posiada ładunki dodatnie. Czy udział innej struktury rezonansowej, w której ładunek ujemny znajduje się na atomie tlenu a dodatni na atomie azotu z „drugiej” grupy nitrozowej jest znaczny? Nie jestem ekspertem, ale chyba w dziele Marcha dyskutowana jest możliwość izomerii *cis/trans* w przypadku, jeśli udział pierwszej struktury rezonansowej jest znaczny.

Doktorantka nie powiedziała nigdzie wprost, jaki jest kierujący wpływ grupy nitrozowej na kierunek elektrofilowego i nukleofilowego podstawienia atomu wodoru w nitrozozwiązkach aromatycznych. Zdaję sobie sprawę, że związki te są często nietrwałe i być może takie dane nie są dostępne – warto było przedyskutować tę kwestię.

Str. 24-26 – uważam, że przydałby się odsyłacz do procedury z *Organic Syntheses* na reakcję von Richtera – synteza kwasu 2-bromo-3-metylobenzoowego (J. F. Bunnett, M. M. Rauhut, *O. S.*, **38**, 11, 1958). Uważam też, że warto było podkreślić, że w reakcję von Richtera wstępują nie tylko chlorowconitrobenzeny, niepodstawiony nitrobenzen też.

W liczącym 70 stron rozdziale „Badania własne” doktorantka przedstawiła kolejno:

- a) badania nad rozszerzeniem zakresu odkrytej w 2007 roku przez Wróbla i Kwasta metody syntezy *N*-arylo-2-nitrozoanilin, stosując zróżnicowane strukturalnie nitroareny i aminy aromatyczne. Określiła zakres stosowalności wspomnianej metodologii. Za nader interesujące uważam rozważania przedstawione w podrozdziale 3.1.2 „Mechanistyczne

aspekty reakcji nitroarenów z anilinami wobec silnych zasad”. Fragment ten dowodzi wnikliwości doktorantki, jej umiejętności formułowania hipotez i przedstawiania sposobów ich weryfikacji. Mimo iż nie wszystkie problemy zostały rozwikłane, mechanizmy zarówno reakcji głównej jak i prowadzących do produktów ubocznych wydają się wyjaśnione – umożliwia to przewidywanie kierunku reakcji różnych nitroarenów z aryloaminami, prowadzonych wobec zasad.

- b) badania nad nukleofilowym podstawieniem aromatycznym w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach. W tej części doktorantka przedstawiła możliwości syntezy *N*-arylo-2-nitrozoanilin w reakcji nukleofilowego podstawienia aromatycznego atomów chlorowca w otrzymanych wcześniej *N*-arylo-2-nitrozoanilinach za pomocą szeregu nukleofili tlenowych i azotowych. Stwierdziła bardzo dobrą regioselektywność tych procesów. Wnikliwie przedyskutowała przyczyny regioselektywności (podrozdział 3.2.1), wprowadziła nie udowodniła przedstawionej przez siebie (str. 73 i następne) ciekawej hipotezy wyjaśniającej zaobserwowaną regioselektywność, jednakże, jak stwierdziła na str. 76 „nie oznacza to jednak odrzucenia tej hipotezy”, przedstawiła kierunki ewentualnych dalszych badań tego zagadnienia. Ponownie należy podkreślić bardzo dobre przygotowanie doktorantki z zakresu chemii organicznej i jej umiejętność planowania doświadczeń.
- c) uzyskane zarówno bezpośrednio, jak i w reakcji  $S_NAr$  *N*-arylo-2-nitrozoaniliny wykorzystwała w badaniach ich wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadzącej do fenazy. Zbadała różne warunki cyklizacji – najlepsze wydajności uzyskała stosując *N,O*-bis(trimetylosililo)acetamid (BSA) w DMF lub acetonitrylu. Analizę szybkości cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin (3.3.2) oraz badanie chemoselektywności cyklizacji 2'-podstawionych *N*-arylo-2-nitrozoanilin (3.3.4) uważam za najlepsze części rozdziału o cyklizacjach. Warto podkreślić, że wnioski odnośnie przebiegu cyklizacji *N*-arylo-2-nitrozoanilin zawierających grupę łatwo odchodzącą w pozycji 2' pozwoliły autorce na wykazanie błędności koncepcji przebiegu reakcji amin aromatycznych z nitroarenami opublikowanej w 2014 roku przez Bhagata. Publikacja autorki ukazała się w tym samym roku.
- d) w ostatniej części badań własnych autorka przeprowadziła analizę retrosyntetyczną 1-metoksyfenazyny – ważnego półproduktu do syntez różnych związków biologicznie czynnych. W oparciu o dane literaturowe i wyniki własne stwierdziła, że najprostszą i najwydajniejszą metodą jest reakcja 5-chloro-2-nitroanizolu z aniliną (t-BuOK/THF), prowadząca do odpowiedniej nitrozoaniliny **60** z wydajnością 69% i jej cyklizacja (BSA/DMF) z następczym katalitycznym odchlorowaniem. Sumaryczna wydajność wyniosła 60%, a więc metoda bazująca na przedstawionych w rozprawie osiągnięciach doktorantki okazała się najlepsza. Ta analiza nie jest „siłowa”, doktorantka przeanalizowała 5 innych możliwości na tle danych

literaturowych oraz własnych. Podsumowując, jestem pod wrażeniem jakości i ilości eksperymentów oraz sposobem ich przedstawienia i krytycznych analiz autorki.

Mam następujące uwagi szczegółowe

str. 43, tabela 3.1, pozycje 2 i 3 – czy to dane przepisane z publikacji [1], czy wyniki autorki?

str. 45, tabela 3.2, pozycja 4 – porównaj tekst na str. 46 – co naprawdę powstaje w tej reakcji?

Porównaj też część doświadczalna str. 123

str. 48, rys. 3.1 – podpis winien być: wybrane struktury rezonansowe p-nitroanizolu

str. 51 – w tabeli 3.4 nie znalazłem indeksu górnego *b*

str. 60 – opis pod schematem 3.6: „do całości mieszaniny reakcyjnej dodałam...” – chodzi zapewne o oddzielnie przeprowadzony eksperyment?

str. 65 – czy rzeczywiście działanie węgla potasu w metanolu w temperaturze pokojowej może wytworzyć zauważalne stężenie metanolanu potasu? Wyniki doświadczeń autorki sugerują, że tak, ale trudno w to uwierzyć.

str. 65-68 – nagle pojawiają się numery związków zupełnie nie po kolei, co znakomicie utrudnia lekturę.

str. 73 – błąd w podpisie pod schematem 3.14

str. 81 – błędnie nazwany związek **53**

str. 83 „proponowana droga cyklizacji (...) przedstawiona jest na schemacie 3.18” – powinno być 3.19

str. 84 „o ile atomy chloru w pierścieniu nitrozowym (...) są odporne (...)” – nie wiadomo, na co odporne i co to jest pierścień nitrozowy

str. 87 „w granicach zwykłej techniki laboratoryjnej” – określenie nader nieprecyzyjne

str. 92-94 – po schemacie 3.21 następuje 3.23, brak 3.22

str. 100 – w tekście: schemat 3.25, powinno być 3.26; schemat 3.26, powinno być 3.27

str. 102 – błędny wzór związku **191**, to nie fenazyne

Licząca 53 strony część doświadczalna napisana jest przejrzyście, w sposób umożliwiający odtworzenie przepisów – po informacjach ogólnych następuje opis ogólnych procedur (15) i jednoznaczna, niebudząca wątpliwości charakterystyka nowych związków (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, HRMS, t.t.). Opis części doświadczalnej, a zwłaszcza procedury ogólne nie oddają ogromu pracy eksperymentalnej wykonanej przez autorkę podczas realizacji badań, na którą składały się m.in. badania optymalizacyjne, o których dowiadujemy się z części „Badania własne”. Autorka nie wykonała analiz elementarnych, rozumiem (koszty, prawie wszystko jest opublikowane, skany widm NMR wymagane w czasopiśmie dają pojęcie o czystości związku, oznaczone t.t. są ostre w przedziale dwóch stopni – z jednym wyjątkiem – związek **152**, str. 144), choć nie pochwalam. W

kilku przypadkach jednak analiza elementarna bądź komentarz przydałyby się (str. 156, związek **202**, t.t. autorki niższa o 30 stopni od lit.; str. 157, związek **206**, t.t. autorki niższa o około 70 stopni od lit.; wszędzie tam gdzie do opisu substancji użyto określenia „ciemny olej”). Informuję, że rzeczownik „źródło” (str. 112) pisze się przez „ó”.

Spis literatury liczy według autorki 126 pozycji, w rzeczywistości 123, gdyż odsyłacze 18 i 56, 10 i 92 oraz 82 i 113 są identyczne – a tak naprawdę znacznie więcej, gdyż szereg odsyłaczy składa się z licznych podpunktów. Warto podkreślić, że znaczna część dobrze dobranych cytowań to prace z XXI wieku. Powtórzony odsyłacz 82 (=113) wprowadza w błąd – zapis sugeruje, że chodzi o kolejny tom *Organic Syntheses*, a nie o Collective Volume, jak jest w rzeczywistości.

Znaczącą część wyników uzyskanych podczas realizacji prac nad doktoratem autorka opublikowała w pięciu czasopismach z górnej półki (*Synlett*, *Tetrahedron Lett.*, *Helv. Chim. Acta*, *Synthesis*, *Eur. J. Org. Chem.*) oraz przedstawiła na dwóch konferencjach jako postery. Szkoda, że spis prac własnych na str. 5 zawiera błędy w każdej pozycji! Tytuły artykułów w *Helv. Chim. Acta* i *Synthesis* znacząco odbiegają od podanych w rozprawie.

Literówki i pewne niezręczności stylistyczne są dość liczne (klasyczny „wyściowy substrat”, „przeprowadzono na pochodnych” itd. itp.), zaznaczyłem w tekście. Nazwisko wielkiego Louisa P. Hammetta wypada pisać poprawnie.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca mgr Karoliny Plichty wnosi istotny element nowości naukowej w dziedzinie zarówno nukleofilowego podstawienia aromatycznego jak i chemii związków heterocyklicznych, spełnia zatem ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Jej autorka jest dojrzałym chemikiem organikiem eksperymentatorem, zdolnym do stawiania hipotez naukowych i wskazywania dróg ich udowodnienia. Wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie pani mgr Karoliny Plichty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

