

Prof. dr hab. inż. Jacek Młochowski
Wydział Chemiczny
Politechniki Wrocławskiej
ul. Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50 370 Wrocław

Wrocław 24. 08. 2015

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Plichty pt. „Badania nad syntezą i reaktywnością 2-nitrozylodiariloamin oraz nad ich wykorzystaniem w syntezie wielopierścieniowych związków heterocyklicznych, pochodnych fenazyny ”

Celem recenzowanej rozprawy było rozszerzenie wiedzy o reakcji nukleofilowego podstawienia wodoru *orto* w nitoarenach, anionami aromatycznych amin, prowadzącej do trwałych *N*-arylo-2-nitrozoanilin, będących użytecznymi substratami w syntezie azotowych związków heterocyklicznych. Trwałe *N*-arylo-2-nitrozoaniliny zostały odkryte przed kilkoma laty w zespole Profesora Zbigniewa Wróbla, a zamiar głębszego poznania ich właściwości, mechanizmów reakcji zachodzących z ich udziałem i wskazania możliwości ich wykorzystania jako substratów w syntezie policyklicznych związków heteroaromatycznych uznają jako zamierzenie odpowiadające rangą ambitnej pracy doktorskiej w obszarze współczesnej chemii organicznej. Jednym z głównych, podjętych problemów była elektrofilowa aktywacja pierścienia aromatycznego poprzez grupę nitrozową, czyniąca go podatnym na aromatyczne podstawienie nukleofilowe. Obecność dwóch azotowych grup funkcyjnych o przeciwnej reaktywności, nitrozowej i aminowej, położonych względem siebie w pozycji *orto* pierścienia aromatycznego, skłoniła Autorkę do badań ukierunkowanych na wykorzystanie tej właściwości do regioselektywnego dobudowania nowego pierścienia heterocyklicznego i w konsekwencji syntezy pochodnych fenazyny. Pomimo znacznego zainteresowania pochodnymi fenazyny, zwłaszcza z powodu częstego występowania jej szkieletu w związkach pochodzenia naturalnego i ich syntetycznych analogach o udokumentowanym bądź spodziewanym znaczeniu biologicznym dotychczasowe sposoby ich syntezy były ograniczone do specyficznych przypadków i problem wydajnej i ogólnej metody syntezy dowolnie podstawionych fenazyn pozostawał otwartym.

Układ rozprawy jest typowy dla prac doktorskich z dziedziny chemia i obejmuje: założenia i cel pracy, część literaturową, badania własne, podsumowanie i wnioski oraz część eksperymentalną. Cytowana literatura liczy 126 pozycji przy czym większość z nich obejmuje po kilka odnośników i dobrze koresponduje z zagadnieniami, których ona dotyczy.

W części literaturowej skrótowo omówione zostały najważniejsze drogi prowadzące do podstawienia atomu wodoru w aromatycznych, związkach nitrowych, szczególnie pochodnych nitrobenzenu. Znaczną uwagę poświęcono natomiast zagadnieniu ściśle związanemu z tematyką rozprawy to jest reakjom nitroarenów z czynnikami nukleofilowymi, w których kluczowym etapem jest przemiana adduktu σ^{\ddagger} w związek nitrozowy, z uwzględnieniem ich mechanizmów. Omówienie obejmuje reakcje nitroarenów z aktywnymi związkami cyjanometylowymi, jonami cyjankowymi, fosforanami alkilowymi, sulfonami alilowymi i aryloaminy oraz z aniliną i jej podstawionymi pochodnymi. Wskazana została synteza trwałych nitrozozwiązków - produktów aromatycznego nukleofilowego podstawienia wodoru oparta o reakcję nitroarenów z odczynnikami Grignarda i z anionami anilin ze wskazaniem jej mechanizmu i udziału grupy sąsiadującej. W skrótowym omówieniu wielopierścieniowych związków heterocyklicznych, pochodnych fenazyny, podane zostały przykłady związków wykazujących właściwości antybakteryjne, cytostatyczne i wskazano inne możliwe wielokierunkowe zastosowania. Zwięźle naszkicowano metody syntezy związków opartych na szkielecie fenazyny. Materiał zaprezentowany w części literaturowej, zilustrowany właściwie dobranymi schematami reakcji, został opracowany w sposób kompetentny i przekonujący. Opracowanie to dobrze wyraża stosunek własny Autorki do aktualnego stanu wiedzy w obszarze, którego dotyczy rozprawa doktorska. Niestety w opisie komentowanych reakcji, na schematach bądź w tekście, zabrakło tak ważnych informacji jakimi są wydajności produktów. Ponadto uważam, że w przypadku fenazyny i jej pochodnych analiza stanu wiedzy jest zbyt lakoniczna i pobieżna. Można było wykorzystać, między innymi, doskonały artykuł J. B. Laursena i J. Nielsena w *Chem. Rev.* z 2004 r i lepiej posłużyć się, cytowanymi w pracy, artykułami U. Urleba.

Badania własne objęły syntezę *N*-arylo-2-nitrozoanilin, nukleofilowe podstawienie aromatyczne w pierścieniu arylowym i wewnątrzcząsteczkową cyklizację *N*-arylo-2-nitrozoanilin do związków heterocyklicznych pochodnych fenazyny. W pierwszym etapie badań dokonano prób rozszerzenia znanej reakcji syntezy *N*-arylo-2-nitrozoanilin z wykorzystaniem szerokiej gamy zróżnicowanych pod względem reaktywności nitroarenów i szeregu jedno i wielopierścieniowych amin aromatycznych. Dobór substratów obejmował głównie takie nitroareny i aryloaminy, których reakcje na skutek konkurencyjnych procesów mogły być źródłem produktów ubocznych, ograniczających możliwość syntezy pożądaných nitrozoanilin. W badaniach wykorzystano pokaźną liczbę 25 różnych nitrozozwiązków aromatycznych i 25 aromatycznych amin. Pozwoliło to na poszerzenie dotychczasowej, fragmentarycznej wiedzy na temat możliwości syntezy rozmaicie podstawionych w obu pierścieniach *N*-arylo-2-nitrozoanilin ze wskazaniem reakcji ubocznych, które można było wyeliminować lub których nie udało się uniknąć. Uzyskane wyniki i przeprowadzoną dyskusję oceniam jako wartościowe, gdyż określają one zarówno zakres stosowanej metody jak i dają podstawę do przewidywania przebiegu i rezultatów reakcji par nitroaren-aryloamina, innych niż

opisanych w pracy. Co więcej, pozwoliły one na bliższe poznanie mechanizmu reakcji podstawowej i reakcji ubocznych aczkolwiek niektóre zagadnienia nie zostały wyjaśnione całkowicie.

Dysponując odpowiednimi *N*-arylo-2-nitrozoanilinami, w dalszej części pracy Autorka badała nukleofilowe podstawienie w ich aromatycznych pierścieniach. W przeciwieństwie do dobrze znanego podstawienia nukleofilowego w aromatycznych związkach nitrowych, opisane w literaturze przykłady takich reakcji w pierścieniach aromatycznych aktywowanych grupą nitrozową były nieliczne. Zarówno zaobserwowana łatwość z jaką następuje podstawienie nukleofilowe w *N*-arylo-2-nitrozoanilinach jak i selektywność tej reakcji dały podstawę do jej wykorzystania jako praktycznej metody przekształcania tych związków, poprzez substytucję podstawników halogenowych nukleofilami tlenowymi i azotowymi. Co więcej, przeprowadzono eksperymenty mające ujawnić źródła regioselektywności nukleofilowego podstawienia w 2-nitrozoanilinach wskazując efekty elektronowe podstawników, aczkolwiek nie doprowadziło to do jednoznacznej interpretacji ukierunkowania badanych reakcji.

Większość *N*-arylo-2-nitrozoanilin, otrzymanych zarówno w bezpośredniej syntezie jak i w wyniku podstawienia nukleofilowego, posłużyła do badań nad ich reaktywnością w reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadzącej do pochodnych fenazyn i temu zagadnieniu poświęcona jest najbardziej obszerna część badań własnych. Spośród kilku badanych rozwiązań, najlepszym okazało się prowadzenie reakcji przy zastosowaniu *N,O*-bis(trimetylosililo)acetamidu (BSA) w DMF lub acetonitrylu. Na licznych przykładach wykazano, że reakcja przebiega wysokimi wydajnościami 67-99%, co czyni proponowaną procedurę za najbardziej, z dotychczas znanych, uniwersalną i wydajną. Zaproponowany mechanizm reakcji przebiegający poprzez siliowanie atomu tlenu, utworzenie pierścienia heterocyklicznego i w końcowym etapie jego aromatyzację na drodze eliminacji cząsteczki silanolu, wydaje się wielce prawdopodobnym. Opracowana reakcja, w zależności od rodzaju substratów wymagała bardzo różnych okresów czasu do osiągnięcia pełnego przereagowania stąd na podstawie kilkunastu przykładów przedyskutowano wpływ podstawników na szybkość cyklizacji. W oparciu o dodatkowe eksperymenty przedyskutowano również zaobserwowane alternatywne procesy wewnątrzcząsteczkowej addycji atomu azotu grupy nitrozowej do pierścienia *N*-arylowego. Praktyczne aspekty opracowanych dróg syntezy ważnych prekursorów biologicznie ważnych związków, takich jak 1-, i 2-metoksyfenazyny, rozwiązano w oparciu o kilka wariantów, a zaproponowane, oryginalne procedury pozwalają na ich otrzymanie z wydajnościami wyższymi niż opisane w literaturze.

Pracując w aktualnej tematyce, Autorka odniosła się do opublikowanej w ubiegłym roku przez Bhagata i wsp. pracę, przedstawiającą wyniki reakcji amin aromatycznych z nitroarenami, która według autorów prowadzi do *N*-tlenków benzo[*c*]cynnoliny. Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że przedstawione wyniki i ich interpretacja mechanistyczna były błędne, a właściwym produktem była fenazyna i jej *N*-tlenek.

Wieńczące pracę podsumowanie i wnioski trochę mnie rozczarowały. Pozbawione konkretów, zawierają kilka ogólników w tym zbędne elementy samooceny w rodzaju „...badania przeprowadzone w ramach niniejszej pracy wniosły cenny wkład do tej dziedziny...” czy „...nie do przecenienia jest wartość *N*-arylo-2-nitrozoanilin jako materiału wyjściowego do syntezy skondensowanych układów heterocyklicznych...”. Pozwolę sobie zatem określić co uważam za osiągnięcia naukowe Autorki i jej własność intelektualną, a mianowicie rozszerzenie wiedzy o mało rozpoznany sposób podstawienia wodoru w następstwie redukcji grupy nitrowej do nitrozowej i zbadanie zakresu stosowalności opracowanych procedur syntezy *N*-arylo-2-nitrozoanilin wraz interpretacją warunków i czynników strukturalnych na przebieg i wynik reakcji oraz zbadanie wpływu warunków i rodzaju substratów na reakcję ich wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, a w konsekwencji opracowanie ogólnej, dogodnej metody syntezy szerokiej gamy fenazyn.

Rozprawę doktorską zamyka obszerna część eksperymentalna zawierająca szczegółowy opis wykonanych doświadczeń, prowadzenia syntez i analizy strukturalnej. Liczba otrzymanych przez Autorkę i scharakteryzowanych związków jest wręcz imponująca i przekracza 150. Struktura ok. 130 nowych związków została potwierdzona na podstawie na analizy widm ^1H NMR, ^{13}C NMR i widm masowych. W przeciwieństwie do poprawnych nazw otrzymanych związków, przy opisie licznych fenazyn zabrakło mi ich pełnych nazw ograniczając się do ogólnego określenia z podaniem numeru np. Fenazyne **151** czy Fenazyne **152**. Materiał zwarty w części eksperymentalnej jest zaprezentowany w sposób uwierzytelniający wyniki badań, jak również umożliwiający odtworzenie opisanych procedur. Dowodzi on dużej pracy, jaką Autorka włożyła w realizację zamierzonych badań i staranności w dokumentacji wyników, a liczba wykonanych eksperymentów i otrzymanych związków jest wręcz imponująca.

W mojej, z natury rzeczy, skrótovej recenzji podkreśliłem tylko te elementy, które zasługują na szczególne wyróżnienie. Należy jednak dodać iż osiągnięcie założonych celów nie byłoby możliwe bez ogromnej pracy eksperymentalnej, którą wykonała Autorka poszukując rozwiązań optymalnych. Dotyczy to zwłaszcza modyfikacji doboru reagentów i warunków reakcji.

Poważniejszych uwag krytycznych względem rozprawy nie mam. Zarówno opis aktualnego stanu wiedzy jak i badań własnych, dyskusja wyników jak i część eksperymentalna są dobrze zredagowane. Jestem pełen uznania, że dysponując bogatym i złożonym materiałem doświadczalnym, Autorka potrafiła w sposób logiczny i precyzyjny, przedstawić i udokumentować wyniki własnych badań. Po za drobnymi błędami literowymi, kilkoma niezręcznymi sformułowaniami i pominięciem w części literaturowej wydajności komentowanych reakcji nie doszukałem się poważniejszych usterek.

Pod względem merytorycznym nie mam do zaprezentowanej rozprawy żadnych zastrzeżeń. Moja pochlebna opinia znajduje odniesienie w fakcie iż wyniki prac Doktorantki weszły w skład pięciu publikacji, związanych bezpośrednio lub pośrednio z pracą doktorską, których jest współautorką, ogłoszonych w latach 2011-2014 w renomowanych czasopismach *Synlett*, *Tetrahedron Lett.*,

Helvetica Chimica Acta. Synthesis, Eur. J. Org. Chem. Poster, omawiający wyniki cyklizacji podstawionych *N*-arylo-2-nitrozoanilin, był prezentowany na dwóch krajowych konferencjach naukowych. Należy również zaznaczyć, że praca była realizowana w ramach grantu NCN Preludium III. Te fakty dowodzą, że zarówno tematyka rozprawy doktorskiej jak i osiągnięte wyniki zostały uznane jako ważne, wnoszące istotny wkład w nowoczesną chemię również przez innych opiniodawców.

Reasumując, uważam że recenzowana praca doktorska zasługuje na dobrą ocenę i spełnia wszystkie wymagania zarówno zwyczajowe jak i ustawowe stawiane rozprawom doktorskim w dyscyplinie chemia. Upoważnia mnie to do zgłoszenia wniosku o dopuszczenie mgr Karoliny Plichty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

