



Lublin, 22.03.2019

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Justyny Doroszuk, zatytułowanej "Opracowanie dogodnej metody tworzenia wiązań S-C o hybrydyzacji atomu węgla sp oraz sp^2 ", wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Dariusza Witta

Opracowywanie metodologii syntez znanych i nowych związków organicznych jest na chwilę obecną jednym z głównych zadań w chemii organicznej. Powodem tak dużego zainteresowania tą tematyką jest ciągle rosnące zapotrzebowanie na różne związki organiczne w wielu gałęziach przemysłu: farmacji, chemii materiałów, produkcji związków biologicznie czynnych, budownictwie itd. Z drugiej jednak strony, umiejętność tworzenia związków o predefiniowanej strukturze wymaga dogłębnej znajomości reaktywności związków organicznych, co się bezpośrednio wiąże z możliwościami ich transformacji. Stąd też metodologia syntezy związków organicznych nadal stanowi istotny cel badawczy w wielu laboratoriach.

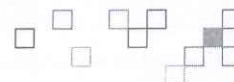
Celem niniejszej pracy było opracowanie metodologii tworzenia wiązania węgiel-siarka, w którym to wiązaniu atom węgla posiadałby hybrydyzację sp lub sp^2 . Jest to cel o tyle istotny i ciekawy, że związki posiadające takie ugrupowanie wykazują się interesującymi właściwościami fizykochemicznymi oraz biologicznymi, czego najlepszym dowodem jest ajolen, „posądzany” o bardzo korzystne właściwości terapeutyczne w walce z szeregiem chorób będących w chwili obecnej głównym zagrożeniem dla zdrowia człowieka. Innym polem do zastosowań związków typu alkynów lub alkenów posiadających na węglu sp lub sp^2 funkcję sulfanylową jest chemia materiałowa, gdzie mogą one być wykorzystane do funkcjonalizacji powierzchni metali szlachetnych lub też w syntezie układów heterocyklicznych posiadających rozbudowany system π -elektronowy. Tego typu związki wykazują się interesującymi właściwościami optoelektronicznymi, co potencjalnie otwiera drogę do ich aplikacji w urządzeniach emitujących światło czy też w urządzeniach przetwarzających światło słoneczne w energię elektryczną. Reasumując, temat podjęty przez Doktorantkę jest bardzo istotny z punktu widzenia potencjalnych zastosowań *stricto* w syntezie organicznej jak również w różnego rodzaju aplikacjach związanych z chemią materiałową, co jest bardzo dobrym uzasadnieniem do rozpoczęcia prac nad tą problematyką.

Przygotowana przez mgr Doroszuk praca doktorska posiada układ klasyczny z podziałem na trzy najważniejsze części: Wprowadzenie zawierające część literaturową, badania własne z przedstawieniem i omówieniem wyników badań oraz część eksperymentalną z dokładnym opisem przeprowadzonych eksperymentów wraz z analizą poszczególnych związków. Wprowadzenie zawiera w sobie dyskusję nad dostępnymi metodami syntezy związków zawierających wiązanie atomu siarki z atomem węgla sp lub sp^2 .

W pierwszej części Doktorantka opisała najważniejsze Jej zdaniem metody syntezy sulfidów S-alkynylowych wskazując, że główne ścieżki prowadzące do docelowych produktów zakładają reakcję nukleofila węglowego (w tym przypadku acetylenku lub jego prekursora) z elektrofilem siarkowym, głównie disiarczkami oraz halogenkami sulfenyłowymi. Poza tym, można spotkać przykłady, w których ma miejsce odwrócenie ról: związek siarkoorganiczny jest nukleofilem, a elektrofilem jest haloalkyn. W tym przypadku

ul. Gliniana 33, pok. 13, 20-614 Lublin
tel: +48 81 537 77 52, fax: +48 81 524 22 51
e-mail: marek.stankevic@poczta.umcs.lublin.pl

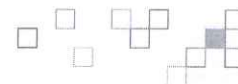
Prodziekan ds. Nauki
prof. dr hab. inż. Agaty Koc Wasik,
prof. zw. PG
WYDZIAŁ CHEMICZNY
[2]



orgchem.umcs.lublin.pl

WYDZIAŁ CHEMICZNY
sygn. dnia 2019 -03- 27
02. 214





jednak konieczne jest użycie Katalizatora. Doktorantka opisuje także potencjalne zastosowania tego typu połączeń, za najważniejsze wskazując na reakcje cyklizacji czy modyfikację powierzchni metali szlachetnych, głównie złota.

W kolejnej części Doktorantka opisuje syntezę sulfidów *Z* oraz *E*-alkenyłowych, główny nacisk kładąc na reakcje katalityczne. W przypadku sulfidów o geometrii wiązania podwójnego typu *trans* ich tworzenie może zachodzić na drodze sprzęgania związków typu RSH z halogenkami alkenyłowymi lub też na drodze addycji do alkynów poprzedzoną aktywacją wiązania C-S. W przypadku sulfidów o geometrii wiązania podwójnego *cis* omówiona została metoda syntezy na drodze addycji związków siarki do wiązania potrójnego katalizowana przez różne metale przejściowe.

Jako rozwinięcie tej tematyki Doktorantka omówiła w części literaturowej syntezę indoli posiadających podstawnik sulfenyłowy w pozycjach 2 lub 3, które to związki zostały zaliczone do sulfenyłowanych alkenów. Indole posiadające grupę RS w pozycji 3 najłatwiej jest utworzyć w reakcji substytucji elektrofilowej, w obecności katalizatora lub też bez. Ich analogi z grupą RS w pozycji 2 można otrzymać w ciekawej reakcji przegrupowania 3-podstawionych indoli. W tym kontekście interesujące byłoby poznanie zdania Doktorantki, czy takie przegrupowanie można wyobrazić sobie zachodzące według innego mechanizmu?

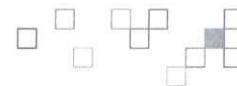
Podsumowując część literaturową można stwierdzić, że została ona przeprowadzona na dość oszczędnej ilości przykładów i w dość wybiórczy i okrojony sposób zważywszy na dość znaczną ilość publikacji traktujących o problemie syntezy związków zawierających tego typu wiązanie. Wydaje mi się, że można było potraktować tę część trochę bardziej kompleksowo wskazując na wagę poszczególnych metod. Natomiast jednej rzeczy zabrakło tutaj zdecydowanie – podsumowania. Doktorantka kończy część literaturową bez choćby zdania podsumowującego ten fragment chemii związków siarkoorganicznych.

Kolejną częścią pracy są badania własne, w których zawarty został opis przeprowadzonych przez Doktorantkę badań. Zastosowany przez Doktorantkę zabieg z przedstawieniem na początku koncepcji badań jest dobry aczkolwiek w takim wykonaniu był na początku mylący, gdyż ten fragment zawierał tak właściwie konkluzje wynikające z przeprowadzonych badań a nie plany.

Doktorantka na początku opisuje próby wykorzystania acetylenków miedzi jako nukleofilów w reakcji ze związkami będącymi donorami grupy RS, aczkolwiek jak sama później konstatuje, acetylenki litu okazały się dużo bardziej efektywnymi nukleofilami w tej reakcji. Jako źródło elektrofilowej grupy RS Doktorantka wybrała tak właściwie dwie klasy związków: znane z literatury tiotosylany oraz opracowane w Katedrze Chemii Organicznej PG pochodne kwasu fosforoditiowego. Okazało się, że te dwie grupy związków uzupełniały się wzajemnie, jeżeli chodzi o zakres stosowalności metody pozwalając na otrzymanie znacznej ilości sulfidów alkynyłowych o zróżnicowanej strukturze i zawierających różne grupy funkcyjne.

Kolejnym zadaniem, którego opracowania podjęła się Doktorantka, był problem selektywnej redukcji wiązania potrójnego w celu otrzymania sulfidów alkenyłowych o konfiguracji *cis* wiązania podwójnego. Zdaniem Doktorantki, najlepszą metodą w tym przypadku będzie katalityczne hydroborowanie wiązania potrójnego z następczą hydrolizą wiązania węgiel-bor. Takie założenie okazało się słuszne, gdyż hydroborowanie sulfidów alkynyłowych za pomocą pinakoloboranu w obecności kompleksu miedzi(I) prowadziło do selektywnego hydroborowania substratu a hydroliza produktu przejściowego pozwoliła otrzymać docelowe produkty z dobrymi wydajnościami i przede wszystkim wysoką stereoselektywnością.

W ostatniej części badań Doktorantka podjęła trud syntezy pochodnych indoli posiadających podstawnik sulfenyłowy w pozycji 2. Zdaniem Doktorantki, najlepszą drogą było zastosowanie indoli posiadających na atomie azotu grupę arylosulfonową jako substratów w reakcji kierowanego *orto*-deprotonowania a następnie reakcji z elektrofilem siarkowym. Takie założenie rzeczywiście pozwoliło na otrzymanie sporej ilości podstawionych w pozycji 2 indoli o zróżnicowanej strukturze zarówno w szkieletcie heterocyklicznym jak i na atomie siarki.



Podsumowując część badawczą mogę stwierdzić, że Doktorantka wykonała solidną pracę w celu udowodnienia przydatności opracowanej przez siebie metody syntezy sulfidów, w których przynajmniej jeden podstawnik jest alkinem bądź alkenem. Szczególnie wartościowe jest opracowanie donora grupy sulfenylowej wywodzącej się z kwasu ditiofosforowego.

Analizując dane zebrane w opisie części badawczej można pokusić się w jednym miejscu o mały zarzut dotyczący małej dociekliwości przy opisie braku reaktywności niektórych substratów w reakcji alkynylowania pochodnych kwasu tiosulfonowego oraz ditiofosforowego zawierających w pierścieniu arylovym grupy elektroakceptorowe. Doktorantka właściwie informuje o braku reakcji, natomiast nie ma w pracy próby wyjaśnienia tego zjawiska. Z podanych na stronie 46 pracy schematów wynika więcej pytań aniżeli odpowiedzi. Trudno się tutaj odnieść do wyniku nie mając wiedzy na temat stechiometrii reakcji oraz ewentualnych wskazówek, czy obserwowany był jakikolwiek inny produkt. W przypadku wymienionych substratów można łatwo wyobrazić deprotonowanie pozycji benzylovej w substracie, co można byłoby dość łatwo stwierdzić dodając reaktywny elektrofil.

W pracy nie znalazłem także informacji o ewentualnych próbach wykorzystania otrzymanych przez Doktorantkę związków, a sam cel określony w doktoracie niejako narzuca próbę ich zastosowania w innych obszarach chemii a może i biochemii.

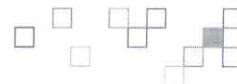
Część eksperymentalna napisana jest z sposób zwięzły i nie wymaga szczególnych komentarzy gdyż większość otrzymanych przez Doktorantkę związków została scharakteryzowana. Dziwi mnie tylko mocna wybiórczość przy wpisywaniu stałych sprzężeń pomiędzy atomem fosforu i atomem węgla. Niektóre związki taki opis mają, a niektóre nie (**0c**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2j**). Inną uwagę odnoszącą się do części eksperymentalnej mam dotyczącą niektórych nazw związków. Wygląda na to, jakby Doktorantka wolała w języku polskim zachować szyk angielski nazw chemicznych, co dotyczy związków **2b**, **2f**, **2c**, **2g**, **2e**, **2h**, **2i** lub też stosuje dziwny szyk w nazwie, jak w związkach **3bl**, **3bl**, **3bm**, **3bn**, **3bo**, **3bp**, **3br**, **3bs**.

Również kwestia stosowania przez Doktorantkę nazewnictwa grup związków wymaga komentarza. W wielu miejscach stosowany jest zapis „sulfid winylowy”, który z definicji musi zawierać podstawnik wywodzący się z etylenu. Jako że takich związków w pracy nie ma, lepiej byłoby stosować określenie „sulfid alkenylowy” gdyż tak *de facto* tego typu związki były przez Kandydatkę otrzymywane. Tak przy okazji nazewnictwa chciałbym zapytać o prawidłową nazwę związku o strukturze linowej PhSSPh, bo raczej tego typu związki powinny się nazywać inaczej aniżeli są używane w pracy.

Co do oprawy graficzno-edytorskiej, to tutaj jest parę punktów, nad którymi Doktorantka powinna się pochylić albo chociaż ewentualnie uwzględnić w przyszłości. Jednym z problemów, z którym się zetknąłem w pracy była numeracja związków. O ile w części literaturowej da się bez niej żyć, o tyle przy opisie wykonanych badań i w części eksperymentalnej numeracja to absolutna konieczność. I one w tej części ją mają, tylko nie jestem w stanie znaleźć klucz, według którego niektóre związki dostały numeracji a niektóre nie. Ciekawym doświadczeniem było znalezienie na stronie 42 związków posiadających numery „0a-0c”. Wydaje się, że ponumerowanie wszystkich związków w części badawczo-eksperymentalnej nie zaszkodziłoby nikomu, a ułatwienie byłoby znaczne, zarówno podczas poruszania się w materiale jak podczas rozważań nad mechaniką procesów.

Niekonwencjonalna numeracja była niedogodnością, tak jak jest pewną niedogodnością styl zastosowany przez Doktorantkę w pracy. Krótko mówiąc, należałoby go nieco udoskonalić, zwłaszcza że Doktorantka nieco nadużywa stylu mówionego w pisaniu. Ja rozumiem, że tak się mówi na co dzień, ale pracy doktorskiej nie pisze się codziennie więc i sposób prezentowania treści powinien być trochę inny, z dużym naciskiem na eliminację równoważników zdań. Poniżej podaję niektóre z wychwyconych fragmentów:

- znacznie bardziej silniejszymi kwasami (str. 12),
- Epidemiologiczne badania wskazują na pozytywne skojarzenie ich spożycia ze zmniejszonym ryzykiem raka i innych chorób (str. 13),
- Umpolung (co to za naukowiec?) (str 15-16),



- Redukcja pojedynczego elektronu (str. 16),
- Utleniająca addycja bromoalkinu i kolejno redukcyjna eliminacja tworzy sulfid alkinyłowy (str. 16),
- Aktywność grupy tioalkilowej w stosunku do potrójnego wiązania C-C (str. 18),
- Sulfidy alkinyłowe są nieaktywowane w reakcji Dielsa-Aldera (str. 19),
- Są to związki aktywowane w reakcji Dielsa-Aldera z powodu elektronoakceptorowego charakteru grupy sulfotlenkowej lub sulfonowej (str. 19),
- W wyniku tej reakcji otrzymuje się 1,2,3-triazole z przyłączonym atomem siarki na 5 atomie węgla (chciałbym zobaczyć go w pierścieniu) (str. 20),
- nanodoty (str. 20),
- otrzymanie bardzo dobrych wydajności produktów (str. 23),
- występowania szerszej gamy grup funkcyjnych (str. 24),
- Dodatkowo, podstawniki z dużą zawadą steryczną mogą być wykorzystane, ponieważ nie przeszkadzają w reakcji addycji (str. 24),
- jednoczesna obecność TEMPO z dodatkiem węglanu cezu (24),
- Kwas fenylopropionowy z podstawioną grupą elektronodonorową, np. CH₃ w pozycji *orto* prowadzi do zwiększenia stereoselektyności w kierunku otrzymania izomeru (str. 25),
- w odwróconej reakcji Dielsa-Aldera (w którą stronę odwróconą?) (str. 26)
- sulfenyłowane w pozycję C₂ (str. 28) itd.

Abstrahując od pewnych niedogodności wymienionych powyżej mogę stwierdzić, że przedłożona rozprawa doktorska wnosi wkład w rozwój chemii związków siarkoorganicznych przedstawiając efektywne narzędzie do syntezy wiązania siarka-węgiel o hybrydyzacjach sp lub sp^2 . Na tej podstawie wnioskuję do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej o dopuszczenie rozprawy mgr Doroszuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.