



Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii  
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, 18 sierpnia 2020 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ, ZATYTUŁOWANEJ  
**‘Metody przepływowe w syntezie chiralnych i achiralnych związków heteroorganicznych’**

*złożonej przez mgr Aleksandrę JASIAK Radzie Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych*

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana w latach 2016-2020 w Dziale Chemii Organicznej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi, pod opieką naukową Pana prof. dr. hab. Józefa Drabowicza, który znany jest w polskim i międzynarodowym środowisku naukowym jako wybitny specjalista w zakresie badań nad związkami heteroorganicznymi ze szczególnym akcentem położonym na syntezę asymetryczną i poszukiwanie nowatorskich rozwiązań w zakresie nowoczesnej syntezy organicznej. W ostatnim okresie można zauważyć wzrost jego zainteresowań reakcjami prowadzonymi w mikroreaktorach co określane jest także jako tzw. ‘technika przepływowa’.

Tematyka przedstawiona w recenzowanej rozprawie obejmuje zagadnienia, które można przyporządkować temu ostatniemu nurtowi badań i tym razem chodziło o jedno z pierwszych w łódzkim środowisku chemików zajmujących się problemami syntezy organicznej, wykorzystanie techniki przepływowej, znanej w języku angielskim pod nazwą ‘flow technique’, do syntezy wybranych grup związków heteroorganicznych, na ogół dobrze znanych i otrzymywanych w przeszłości tradycyjnymi metodami wieloetapowymi lub w wersji ‘one pot’. Wiele z tych związków posiada duże znaczenie praktyczne i są one od dawna wykorzystywane jako cenne bloki budulcowe, nie tylko w laboratoriach akademickich, lecz również w technologiach przemysłu farmaceutycznego, w produkcji agrochemikaliów, materiałów o specjalnych właściwościach, etc.

Na wstępie warto zarysować w kilku zdaniach ciągle stosunkowo mało znaną w polskich laboratoriach i dlatego też stosunkowo rzadko

wykorzystywaną w uprawianej w kraju syntezie organicznej, technice przepływowej. W ostatnich latach ta metoda prowadzenia reakcji organicznych budzi olbrzymie zainteresowanie i świadczy o tym nie tylko lawinowo rosnąca liczba publikacji oryginalnych oraz przeglądowych, lecz również obszernych monografii oraz duża liczba zgłaszanych patentów, proponujących nowe rozwiązania oparte na jej wykorzystaniu. Mikroreaktory mogą z powodzeniem zastąpić tradycyjne reaktory szczególnie wtedy, kiedy chodzi o szybkie i wysoce egzotermiczne procesy, a także wtedy, gdy jako substraty muszą zostać zastosowane nietrwałe, bądź wybuchowe substraty, takie jak np. sole diazoniowe, diazoalkany lub nitrozwiązki. Ponadto, niepożądane reakcje uboczne indukowane procesami termicznymi mogą zostać znakomicie zredukowane poprzez zastosowanie operacji zapewniających izotermiczne warunki prowadzenia procesu. Jednym z podstawowych parametrów dających taką możliwość jest regulacja szybkości przepływu reagentów, a tym samym czasu ich przebywania (tzw. czas rezydencji RT) w przestrzeni reakcyjnej.

Głównym celem badań syntetycznych zrealizowanych w ramach recenzowanej rozprawy doktorskiej było zbadanie przebiegu i optymalizacja znanych przemian związków heteroatomowych, opisywanych w licznych publikacjach, takich jak reakcja Michaelisa-Arbuzova, reakcje *H*-fosfonianów z alkoholami, reakcje tlenków drugorzędowych fosfin z tetrachlorometanem  $\text{CCl}_4$  oraz kondensacje chlorków sulfinyłowych z chiralnymi i achiralnymi alkoholami w warunkach przepływowych oraz porównanie uzyskiwanych wyników z tymi, które znane są przy wykorzystaniu warunków klasycznych. Największy walor nowatorski posiadają opisane przez doktorantkę po raz pierwszy, wydajne i selektywne syntezy kwasu 2,2'-diselenodibenzoesowego oraz jego pochodnych. Te związki selenoorganiczne budzą od wielu lat duże zainteresowanie jako związki biologicznie czynne z możliwym zakresem wykorzystania w terapiach antynowotworowych.

Doktorantka wykonała obszerna badania eksperymentalne i wykazała się przy tym dobrymi umiejętnościami w zakresie wykorzystania metod separacyjnych oraz spektroskopowych, które zastosowała jako podstawowy sposób ustalania składów mieszanin reakcyjnych oraz struktury otrzymywanych produktów. Uzyskane wyniki, chociaż nie zawsze odpowiadały oczekiwaniom eksperymentatorki, potwierdziły w większości badanych przypadków niepodważalne zalety techniki przepływowej oraz jej wyższość nad technikami tradycyjnymi. Można więc stwierdzić, że cel pracy został osiągnięty i uzyskane wyniki zostały prawidłowo udokumentowane. Wartość naukowa rozprawy jest dodatkowo podwyższona przez to, że Doktorantka włączyła do pracy różnorodne związki heteroorganiczne, w tym również związki chiralne i śledziła przebieg reakcji prowadzących do związków optycznie czynnych.

Struktury związków pośrednich oraz produktów końcowych zostały potwierdzone metodami spektroskopowymi, a przedstawione interpretacje nie budzą zastrzeżeń. Szkoda tylko, że w przypadku opisywanych po raz pierwszy diselenidów **15**, które Doktorantka określa jako ‘związki analitycznie czyste’ (strony 107-110), ich czystość analityczna nie została potwierdzona wynikami analizy elementarnej, a wzór sumaryczny potwierdzono jedynie za pomocą wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HRMS).

Rozprawa została przygotowana w klasycznej formie dysertacji obejmującej 127 stron wydruku komputerowego. Składa się na nią 5 zasadniczych rozdziałów oraz spis literatury cytowanej obejmującej 156 pozycji.

W stosunkowo krótkiej części pierwszej, zatytułowanej ‘Część literaturowa’ Doktorantka przedstawiła podstawową charakterystykę reakcji prowadzonych w reaktorach przepływowych. Jest to ważna część rozprawy pozwalająca lepiej zrozumieć kolejne rozdziały, w których pojawiają się ważne pojęcia charakteryzujące ten sposób przeprowadzania reakcji organicznych. Na końcu rozdziału opisano wybrane i dostępne komercyjnie systemy przepływowe przeznaczone do prowadzenia reakcji ze związkami organicznymi.

Najważniejszą część rozprawy stanowi opis ‘Wyników własnych’, który jest przedstawiony na około 40 stronach wydruku komputerowego. W tej części omówiono szczegółowo badania prowadzone nad wspomnianymi wcześniej, wybranymi reakcjami związków heteroorganicznych. Opis przeprowadzonych badań i uzyskane wyniki zostały opracowane w klarowny sposób. Bardzo pomocne są liczne tabele i schematy opisujące nie tylko zachodzące reakcje, lecz również procesy prowadzone w zastosowanym reaktorze przepływowym.

W ‘Części eksperymentalnej’ opisano zastosowane procedury dla prowadzonych reakcji oraz scharakteryzowano większość spośród uzyskanych produktów. Niektóre spośród nich stanowiły substancje znane, które są szczegółowo opisane we wcześniejszych publikacjach. Z tego powodu uważam, że należało podać przy opisywanych fosfonianach, amidofosforynach, *p*-toluenosulfoniach, etc., stosowne odnośniki do wcześniejszej literatury, gdzie zamieszczono ich charakterystyki fizyko-chemiczne oraz dane spektroskopowe. Dla nieznanymi dotychczas kwasów 2,2'-diselenodibenzoowych podano pełne charakterystyki, lecz jak zauważyłem wcześniej, nie potwierdzono ich czystości analitycznej wynikami analizy elementarnej ograniczając się do rejestracji widm HRMS. W trakcie obrony oczekuję komentarza na ten temat i podania informacji, czy były podejmowane próby przeprowadzenia analizy elementarnej przynajmniej dla wybranych związków di- oraz triselenidowych lub świadomie zrezygnowano z takich analiz, np. z powodu nietrwałości tych pochodnych.

Spis literatury cytowanej został przygotowany dość starannie i w sposób typowy dla takich wykazów przygotowywanych w ostatnich latach, włączono do niego stosunkowo dużą liczbę adresów internetowych ‘www’ dotyczących informacji związanych z materiałem prezentowanym w ‘Części literaturowej’. W wielu odnośnikach do literatury oryginalnej, niepotrzebnie podawano numery zeszytów danego woluminu co nie jest praktykowane w zaleconych sposobach opisu odnośników.

Tekst rozprawy został napisany dobrym językiem, zrozumiałym dla specjalistów i zastosowano przy tym prawidłową nomenklaturę, zgodną z polskimi zasadami IUPAC. Znalazłem w nim kilka miejsc, które wymagają drobnej korekty, głównie językowej, np.

- 1) Str. 9: ‘węglowe grupy funkcyjne’ – to określenie jest rzadko stosowane w chemii organicznej i ew. można mówić o ‘grupach funkcyjnych z centralnym atomem węgla’.
- 2) Str. 29, Schemat 9: we wzorach soli amoniowych immobilizowanych na podłożu, zabrakło ładunku dodatniego na atomie azotu oraz ładunku ujemnego w części nukleofilowej (anion hydroksylowy lub azydkowy)‘
- 3) Str. 45 oraz inne: w tytule przedstawionego rozdziału jest ‘reakcja Arbuzova’, a w tekście poniżej występuje ‘reakcja ‘Michaelisa-Arbuzova’’. W innych miejscach rozprawy stosowano dość dowolnie jeden lub drugi termin, chociaż dobrze byłoby zdecydować się na jedno z określeń tej znanej ‘reakcji nazwiskowej’.
- 4) Str. 56: Autorka pisze o ‘... pełnej konwersji reakcji’, podczas gdy należałoby mówić o ‘... pełnej konwersji substratów (lub substratu)’.
- 5) Str. 58, Schemat 16: w tym schemacie należy skorygować podane wzory sumaryczne tetrachlorometanu  $\text{CCl}_4$  oraz utworzonego z niego anionu  $:\text{CCl}_3^-$  (trichlorokarboanion)
- 6) Str. 69, 3 linia od góry: tutaj należałoby użyć określenia ‘..... wybranego, chiralnego związku chemicznego’ (zamiast ‘... wybranego związku chemicznego’).

Oczywiście, te drobne uwagi nie mają wpływu na całościową, pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Jasiak. Opisywane w niej najważniejsze osiągnięcia zostały w całości lub częściowo opisane w 3 publikacjach obiegu międzynarodowego i zweryfikowane przez wymagających recenzentów zagranicznych. Bez wyjątku są to prace wieloautorskie, lecz warto zaznaczyć, że w dwóch przypadkach Pani A. Jasiak występuje jako pierwszy i korespondujący autor. Jedna z tych publikacji (*J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2619)

znalazła uznanie redaktorów czasopisma *Synfacts* prezentującego i komentującego na bieżąco publikowane, nowatorskie wyniki badań z zakresu syntezy organicznej. Do tego dochodzą dwa zgłoszenia patentowe oraz liczne komunikaty konferencyjne.

*Wniosek końcowy:* Po wnikliwym zapoznaniu się z wynikami opisanymi przez Panią mgr Aleksandrę Jasiak w jej rozprawie doktorskiej stwierdzam, że stanowią one znaczące osiągnięcie, potwierdzające wysokie umiejętności Kandydatki w zakresie planowania, prowadzenia i opisywania badań naukowych uprawianych w dyscyplinie 'nauki chemiczne'. Wypełniają one w całości wymagania formalne określone w obowiązującej Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym oraz wymagania obyczajowe przyjęte w środowisku naukowym polskich chemików, w zakresie warunków uzyskiwania stopnia doktora. W oparciu o takie stwierdzenia, występuję do Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w jej przewodzie doktorskim.

**KIEROWNIK**  
Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej  
Wydział Chemii UŁ  
*prof. dr hab. Grzegorz Młostko*