



Prof. dr hab. inż. Artur Mucha
Zakład Chemii Bioorganicznej
Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław
Tel.: (71) 320 34 46, Fax: (71) 320 24 27
E-mail: artur.mucha@pwr.edu.pl

07. 09. 2016

Recenzja pracy doktorskiej Pani Magdaleny Jaklińskiej
Nowe podejście metodologiczne do syntezy ligandów difosfinowych
wykonanej pod kierunkiem Pana dr hab. Marka Stankeviča
w Zakładzie Chemii Organicznej Wydział Chemii
Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat dokonał się niezwykle postęp naukowy w rozwoju metod i zastosowań stereoselektywnej syntezy organicznej katalizowanej kompleksami metali przejściowych. Kompleksy te są kombinacją optycznie czystych ligandów z metalami na różnych stopniach utlenienia, ale to struktura oraz właściwości elektronowe ligandów determinują aktywność i selektywność katalizatorów. Związki fosforoorganiczne, fosfiny, są jedną z najważniejszych grup ligandów. Przykładem ich efektywnego zastosowania są reakcje redukcji asymetrycznej katalizowane rodem lub rutenem skompleksowanym z układami zawierającymi dwie grupy fosfinowe wbudowane w atropoizomerowe układy o symetrii C_2 . Równie atrakcyjną alternatywą dla chiralności szkieletu węglowego ligandu jest użycie P-chiralnych fosfin lub difosfin. Za uhonorowanie tych osiągnięć można przyjąć przyznanie Nagrody Nobla w 2001 roku dla Knowlesa i Noyoriego za „chiralnie katalizowane uwodornienie”. Klasycznym przykładem zastosowania przemysłowego jest kluczowy etap stereoselektywnej redukcji katalizowanej kompleksem $[Rh((R,R)DiPAMP)(COD)]BF_4$ w procesie otrzymania L-DOPA, prekursora neurotransmiterów katecholaminowych. Tematyka pracy doktorskiej Pani Magdaleny Jaklińskiej wpisuje się w nurt badawczy dotyczący opracowania chiralnych ligandów dla enancjoselektywnej katalizy kompleksami metali, co czyni przedmiot doktoratu niezwykle aktualnym i atrakcyjnym naukowo.

Przedstawiona do recenzji rozprawa została przygotowana w formie standardowego wydruku i liczy 193 strony. Zawartość merytoryczna została przygotowana i podzielona w sposób typowy dla prac eksperymentalnych. Trzy główne rozdziały odnoszą się do studiów literaturowych, badań własnych (po około sześćdziesięciu stron każdy) oraz części eksperymentalnej, liczącej ponad pięćdziesiąt stron. Te główne części poprzedzają: krótki jednostronnicowy wstęp oraz określenie celu pracy. Najważniejsze wyniki badań własnych są dodatkowo podsumowane. Pracę zamykają wykazy literatury oraz używanych skrótów.

Pani Magdalena Jaklińska skoncentrowała studia literaturowe na metodach otrzymywania P-stereogennych fosfin oraz ich pochodnych. Te pochodne to głównie fosfinotlenki, borany oraz kompleksy palladu, które można przekształcić w związki stanowiące główny przedmiot zainteresowania w wyniku prostej, zwykle jednoetapowej przemiany. Prezentowane metody i przykłady objęły rozdział mieszanin racemicznych przez zastosowanie czynników rozszczepiających, kompleksów chiralnych, technik chromatograficznych i rozdziału kinetycznego. W ramach opisu syntezy stereoselektywnej przedstawiono wykorzystanie pomocników chiralnych, desymetryzacji substratów prochiralnych oraz katalizy asymetrycznej. W ostatnim podrozdziale zawarto przykłady ścieżek syntetycznych wykorzystujących stereogenne substraty. Prezentując dane literaturowe Autorka posłużyła się prawie stu czterdziestoma referencjami. Oprócz wykazu na końcu rozprawy, zostały one ujęte w formie przypisów na dole strony, na której zostały użyte, co znacznie ułatwia czytelnikowi ich śledzenie. Informacje zilustrowano osiemdziesięcioma schematami, na których przedstawiono ponad czterysta (!) numerowanych struktur związków.

Oceniając ten fragment pracy należy podkreślić ogrom pracy włożony przez Doktorantkę w jego przygotowanie. Na czytelniku wywiera wrażenie nie tylko liczba przygotowanych schematów/struktur, ale także ilość informacji towarzyszących. Zaprezentowano bardzo szczegółowe dane odnośnie struktury podstawników, wydajności, nadmiaru odczynników/reagentów oraz warunków prowadzenia reakcji: rozpuszczalników, czasu, temperatury, ciśnienia itd. Mimo że niektóre schematy wymknęły się pełnemu uszczegółowieniu, np. XXXVI czy XLVIII, to takie nagromadzenie detali jest bezcenne dla chemika organika. Pozwala prześledzić drogi syntezy i stereochemię produktów jedynie na rysunkach, nawet bez czytania profesjonalnego komentarza (pozwala też pogodzić się z brakiem podpisów/tytułów do tych schematów). Jediną informacją, którą rekomendowałbym dodać dla mniej wtajemniczonych czytelników, to struktury ligandów określonych jedynie symbolami/akronimami, np. DuPHOS, DuanPhos i innych. Zbiorczy schemat na początku rozdziału byłby bardzo pomocny. Proponuję zastanowić się nad przeglądowym opublikowaniem tak skrupulatnie zebranych danych. Zgodnie z aktualnym stanem literatury brakuje tego typu podsumowania, które koncentrowałoby się na otrzymywaniu P-chiralnych ligandów. Opublikowane przeglądy prezentują głównie znaczenie i zastosowanie docelowych kompleksów (patrz przykładowo Imamoto *et al. Synthesis of P-Chiral Phosphine Ligands and Their Applications in Asymmetric Catalysis* w *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, tom 72 (2014), strony 1084-1096).

Recenzent wykazuje zrozumienie dla faktu, że rozprawa doktorska jest wyrazem indywidualnych upodobań Autorki odnośnie stylu i formy prezentacji, o ile preferencje te nie naruszają ogólnie przyjętych zasad. Dlatego nie krytykując tego szczegółu, zwracam uwagę na nietypową numerację cyframi i liczbami rzymskimi związków i schematów w części literaturowej. Wymaga ona gimnastyki umysłowej od czytelnika niewprawionego w codziennym posługiwaniu się tym systemem. Wydaje się jednak, że bardziej „ekonomicznie” byłoby zapisać i intuicyjnie odczytywać związki, przykładowo CCCXCVIII na schemacie LXXVIII (398/78), w zapisie arabskim. Nie obawiałbym się powtórzeń w badaniach własnych, wystarczyłoby umieścić uwagę o odrębnej numeracji.

Stwierdzenie o „nadmiarze enancjomerycznym sięgającym 92% ee” uznałbym za tautologię. Określenie enzymu *Candida rugosa* (CRL) pod schematem XXII powinno zawierać słowo „lipaza”. W ramach dyskusji odnoszącej się do tej części rozprawy proszę o ustosunkowanie się do przebiegu/mechanizmu reakcji ze schematu I ("Addycja bromku *i*-propylu do 1,2-bis(metylofosfino)benzenu (I) w obecności silnej zasady...").

Po adekwatnym wprowadzeniu literaturowym do badań własnych, w następnym rozdziale Doktorantka przedstawiła nowatorski i wymagający syntetycznie pomysł polegający na opracowaniu metody otrzymywania difosfin zawierających łącznik cykloheksylowy. Co najistotniejsze, docelowe związki miały zawierać centra chiralności obejmujące zarówno atomy fosforu, jak i atomy węgla α . Ze względu na tak zdefiniowaną stereochemię, produkty mogłyby stanowić nową jakość wśród ligandów katalizy stereoselektywnej. W oparciu o dane literaturowe oraz doświadczenia Zakładu racjonalnie zaprojektowano odpowiednią ścieżkę syntezy bis(fosfino)cykloheksanów. Miała ona składać się z kilku głównych etapów, a były to kolejno: redukcja Bircha pierścienia fenyłowego tlenku trzeciorzędowej fosfiny, addycja Michaela tlenków drugorzędowych fosfin do jednego z utworzonych wiązań nienasyconych, uwodornienie kolejnego z utworzeniem nasyconego układu cykloheksanu oraz redukcja tlenków fosfin do docelowych fosfin.

Początkowe wyniki okazały się obiecujące: w obecności mocnej zasady (np. etanolanu sodu) tlenki diarylo i dialkilofosfin ulegały addycji do układu cykloheksadienu otrzymanego w wyniku redukcji Bircha tlenku fenyldimetylofosfiny. Produktowi 2,3- towarzyszył 3,4-dipodstawiony cykloheksen, co jest oczywistym skutkiem izomeryzacji wiązania podwójnego (wymaganej także dla przebiegu samej addycji Michaela). Podobne wyniki osiągnięto dla chiralnej *tert*-butylofenylometylofosfiny jako substratu. Niższe wydajności tłumaczyły względy steryczne. Rozdzielono dwa izomery *trans* głównego produktu. Zaobserwowano dodatkowe produkty uboczne, np. będące wynikiem rearomatyzacji układu cykloheksadienu.

Wyniki addycji innych substratów nie były tak obiecujące. Zaskakująco, estry typu $>P(O)H$ w ogóle nie ulegały reakcji. Być może aktywacja do bardziej nukleofilowej trimetylosililowej formy tautomerycznej $>P-OSiMe_3$ okazałaby się korzystna? Jest ona używana do przeprowadzenia addycji Michaela z użyciem kwasów fosfinowych jako substratów. Natomiast zastosowanie fosfin drugorzędowych dodatkowo komplikowało mieszaninę poreakcyjną, a najtrudniejsze okazało się ilościowe przeprowadzenie produktów w formy niezawierające wolnej pary elektronowej.

Niejednoznaczne były także wyniki redukcji wiązania podwójnego w dipodstawionym cykloheksenie. Mimo przetestowania różnych metod oraz szerokiego wachlarza warunków prowadzenia reakcji, nie udało się opracować zoptymalizowanej metody. Szczególnie odporny na hydrolizę okazał się 2,3-di(fosfinoilo)cykloheksen.

Wobec tych trudności zaproponowano dwie równoległe ścieżki osiągnięcia zamierzonych struktur. Pierwsza z nich zakładała zastosowanie układu 1,3-cykloheksadienu jako substratu, łatwego do otrzymania w wyniku izomeryzacji produktu redukcji Bircha. Druga natomiast zakładała odwrócenie dwóch kluczowych etapów: redukcja jednego z wiązań podwójnych miała poprzedzać addycję Michaela kolejnego fragmentu fosforowego.

Podobnie jak w pierwotnej wersji przetestowano różne struktury substratów, warianty prowadzenia przemian i warunki eksperymentalne. Nie wdając się w dalsze szczegóły, zaproponowanie uogólnionej ścieżki syntetycznej okazało się praktycznie niemożliwie. Wiązania podwójne w badanych układach okazały się stosunkowo bierne chemiczne, prawdopodobnie ze względu na zatłoczenie przestrzenne i/lub brak aktywacji grupą sąsiadującą, a praktycznie każda para substratów wyróżniała się charakterystyczną reaktywnością i wymagała indywidualnego podejścia.

Napotkane trudności nie przeszkodziły Doktorantce w osiągnięciu założonych struktur 1,2-di(fosfinoilo)cykloheksanów, w tym P-stereogennych, które poddano redukcji wiązań P=O w ostatnim etapie zaproponowanej procedury. Stwierdzono nieoczekiwaną i niezwykle odporność ditlenków difosfin na redukcję – pomimo przetestowania kilkunastu różnorodnych układów reakcyjnych z użyciem HSiCl_3 lub innych silanów lub siloksanów jako reduktorów, nie zaobserwowano tworzenia się oczekiwanych produktów. Częściowy sukces przyniosło zastosowanie glinowodorku litu w obecności triflanu metylu, w tym przypadku stwierdzono regioselektywną redukcję fragmentu difenylofosforylowego. Produkt wyizolowano z umiarkowaną wydajnością w formie odpowiedniego siarczku lub boranu, otrzymanego dla zabezpieczenia wolnej pary elektronowej. Jednocześnie wiązanie P=O w tlenku *tert*-butylofenylofenylofosfiny pozostało nienaruszone.

Mimo niepełnego osiągnięcia założonego celu końcowego, pracę doktorską Pani Magdaleny Jaklińskiej uważam za cenny naukowo przyczynek do badań nad reaktywnością nienasyconych fosfin i ich tlenków. Stwierdzono zaskakującą bierność chemiczną układów zatłoczonych sterycznie, dotyczącą zarówno fragmentów olefinowych jak i fosforylowych. Zainspirowało to Doktorantkę do wykorzystania szerokiego wachlarza alternatywnych ścieżek syntetycznych, co bez wątpienia wzbogaciło jej umiejętności w zakresie technik preparatyki organicznej. Jako motyw wiodący przedstawiono nowatorską metodologię syntezy. Za przedsięwzięcie ambitne naukowo uważam nie tylko syntetyczną część pracy. Dodatkowo, Autorka przeprowadziła szczegółową analizę konformacyjną rozdzielonych diastereoizomerów, zarówno produktów addycji Michaela (w tym także dla P-stereogennego estru mentylowego kwasu fosfinowego) oraz produktów redukcji wiązania podwójnego. Analizując oddziaływania P-podstawników w aksjalnym ułożeniu grup funkcyjnych określono konfigurację absolutną produktów i zaproponowano wyjaśnienie stereochemicznego przebiegu reakcji addycji. Co interesujące, zależały one od rodzaju użytej zasady, a dokładniej – od właściwości chelatujących obecnych jonu metalu. Poprawność rozumowania i przyporządkowania konfiguracji Autorka potwierdziła strukturą krystaliczną jednego z produktów.

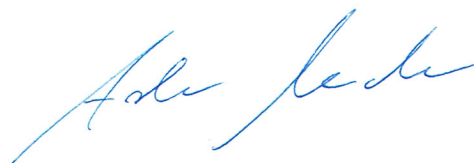
Ta część pracy jest zilustrowana trzydziestoma ośmioma schematami oraz piętnastoma rysunkami. Podobnie do opisu studiów literaturowych stanowią one szczegółową ilustrację do opisu tekstowego. Co znamienne, warunki prowadzenia i wyniki syntez podsumowano ponadto w dwudziestu czterech tabelach, co sumarycznie obrazuje imponującą liczbę przeprowadzonych eksperymentów. Wykorzystano kilkadziesiąt odnośników do literatury zebranych w około dwadzieścia pięć referencji, częściowo zawierających po kilka cytowań. Narracja prowadzona jest zrozumiałym, profesjonalnym językiem naukowym, właściwie

odwołującym się do ilustracji graficznych. Tekst podzielono na logiczne rozdziały. Zdarzają się drobne błędy literowe, jednak ich liczba jest znikoma, natomiast Autorka ustrzegła się poważniejszych uchybień merytorycznych.

Badania własne zamyka krótkie podsumowanie, w którym wypunktowano najistotniejsze wyniki uzyskane przy wykonaniu poszczególnych etapów procedury syntetycznej, a także ich ograniczenia. Wnioski nie zawierają propozycji alternatywnych możliwości ominięcia tych ostatnich. Uzasadnione wydaje się zatem stwierdzenie, że Doktorantka wykorzystała wszystkie dostępne środki i pomysły, jednak spotkała się z takim przypadkiem, w którym materia zaprojektowanej metody nie zjednoczyła się całkowicie z myślą eksperymentatora.

Przygotowanie części eksperymentalnej rozprawy doktorskiej Pani Magdaleny Jaklińskiej jest wyróżniającym się przykładem stosunku chemika organika do formalizmu charakterystyki i opisu otrzymywanych związków. Związki znane z literatury są opisane jedynie częściowo, o ile uzyskane dane opisujące ich właściwości są zgodne z opublikowanymi w literaturze. Pozostałe indywidua chemiczne poddano szczegółowej charakterystyce fizykochemicznej, włączając w to opis próbek, wydajność reakcji (wraz z przypadkami ewentualnych zanieczyszczeń), warunki i współczynniki/czasy retencji w technikach chromatograficznych, pełny opis widm NMR oraz spektrometrii mas.

Biorąc pod uwagę nowatorstwo oraz wysoki poziom naukowy badań opisanych w rozprawie doktorskiej Pani Magdaleny Jaklińskiej, których wyniki częściowo opublikowano w prestiżowym czasopiśmie *Journal of Organic Chemistry*, stwierdzam, że w pełni odpowiada ona wymogom zawartym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. nr 65, poz. 595, wraz z późniejszymi zmianami i uzupełnieniami), a także w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, a zatem może być podstawą nadania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych. Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie o przyjęcie pracy i dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Artur Mucha