



Dr hab. inż. Jacek Nycz

10 sierpień 2016

Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski
ul. Szkolna 9, Katowice
E-mail: jacek.nycz@us.edu.pl

Recenzja

Pracy doktorskiej mgr Magdaleny Jaklińskiej zatytułowanej „Nowe podejście metodologiczne do syntezy ligandów difosfinowych“,

wykonanej w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie pod kierunkiem dr hab. inż. Marka Stankeviča

Oceniana praca doktorska mgr Magdaleny Jaklińskiej została wykonana w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie pod kierunkiem dr hab. inż. Marka Stankeviča w ramach projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki Nr 2012/05/N/ST5/01154 – „*Nowa klasa P-chiralnych ligandów difosfinowych posiadająca łącznik cykloheksylowy - efektywne wykorzystanie redukcji Bircha w chemii związków fosforoorganicznych*”. Przedstawione wyniki badań opisane w niniejszej pracy doktorskiej zostały zaprezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych w formie komunikatów ustnych i plakatów oraz zostały opublikowane w bardzo prestiżowym branżowym czasopiśmie naukowym jakim jest *Journal of Organic Chemistry* w 2016 roku, a Autorka znajduje się na pierwszym miejscu pośród autorów. Oznacza to, że rola recenzenta jest jedynie formalnością.

Tak jak słusznie Doktorantka stwierdziła stale rosnące zapotrzebowanie na nowe związki, w tym biologicznie czynne, powoduje konieczność ciągłego ulepszania znanych metod syntezy oraz opracowywania nowych metodologii. Co w miarę upływu lat staje się coraz trudniejszym zadaniem. Otrzymywanie związków optycznie czystych zwłaszcza dla molekuł wykazujących biologiczną aktywność w tym przede wszystkim leków, jest obecnie koniecznością. Co oznacza bardzo żmudną, a tym samym drogą separację czystych optycznie molekuł. Alternatywą jest synteza asymetryczna nieracemicznych związków chiralnych. Jest ona możliwa tylko przy zastosowaniu odpowiedniego katalizatora, zazwyczaj metalu przejściowego z chiralnym ligandem. Jedną z ważniejszych grup związków, jako potencjalnych ligandów stanowią chiralne związki fosforu(III), a szczególnie fosfiny. Zwłaszcza interesujące w tym kontekście wydają się być fosfiny posiadające centrum

chiralności na atomie fosforu, które mogą generować chiralne otoczenie najbliższej centrum katalitycznego. Przedłożona mi do recenzji rozprawa dotyczy syntezy oraz wykorzystania ligandów difosfinowych posiadających łącznik cykloheksylowy, a w szczególności takich, które zawierają dodatkowo centrum chiralności na atomie fosforu.

Recenzowana rozprawa doktorska liczy 193 strony i ma układ klasyczny. Składa się ona z krótkiego wstępu, celu i zakresu pracy, części poświęconej opisowi obecnego stanu wiedzy (60 str.), ciekawie opisaną dyskusji i omówieniu wyników badań (60 str.), części doświadczalnej (52 str.) i pomocnym wykazie skrótów i akronimów oraz spisie najnowszej literatury. Streszczenie pracy zostało napisane w języku angielskim.

Wstęp do pracy doktorskiej jest krótki i treściwy. Część literaturowa została opisana na 60 stronach i dotyczy 164 najnowszych doniesień literaturowych, od 1970 do chwili obecnej. Autorka ciekawie i merytorycznie opisała zwłaszcza syntezę nieracemicznych związków fosforu. Zaprezentowała również addycję związków typu $>P-H$ do olefin. Zgadzam się z Doktorantką, że poszukiwanie nowych coraz bardziej efektywnych *P*-stereogennych ligandów i nowych metod syntetycznych pozwalających na ich efektywne i łatwe otrzymywanie jest nadal jedną z najczęściej podejmowanych tematów badawczych w chemii organicznej. Dlatego zachęcam ją do zapoznania się z reaktywnością difosfin zarówno symetrycznych (prace Prof. Lapperta) oraz niesymetrycznych (prace Prof. Gudata). Zwłaszcza dwie prace opublikowane w *Organometallics* **2009** przez prof. Gudata i współpracowników pokazują możliwość syntezy ligandów difosfinowych i ich kompleksów z metalami, co jest tematem pracy Doktorantki. W części doświadczalnej Pani mgr Magdalena Jaklińska przedstawiła addycję związków typu $>P-H$ do tlenku (1,4-cykloheksadien-3-yl)fosfiny w obecności inicjatora wolnych rodników. Szkoda, że w części teoretycznej nie przedstawiła osobnego rozdziału poświęconego addycji rodników *P*-centrycznych do wiązań nienasyconych, co mogłoby zwrócić jej uwagę na zastosowanie symetrycznych sterycznie zatłoczonych difosfin, jako źródła rodników *P*-centrycznych, które również powinny pozwolić na syntezę ligandów difosfinowych.

Celem pracy doktorskiej było zbadanie możliwości wykorzystania reakcji redukcji Bircha w syntezie nieracemicznych *P*-stereogennych ligandów difosfinowych posiadających łącznik cykloheksylowy, a w szczególności takich, które zawierają dodatkowo centrum chiralności na atomie fosforu. Program badań obejmował także ustalenie przebiegu stereochemicznego i mechanizmu reakcji addycji Michaela związków typu $>P(O)H$ do produktów redukcji Bircha, a także zbadanie, czy obecność centrum chiralności na atomie fosforu w substracie wspomaga stereospecyficzne tworzenie się prekursora chiralnego ligandu.

Doktorantka otrzymała z wysokimi wydajnościami produkty reakcji Bircha, które następnie z powodzeniem wykorzystwała w addycji typu Michaela głównie drugorzędowych fosfin w obecności odpowiednich zasad otrzymując pochodne cykloheksenów podstawione grupami fosfonowymi oraz analogicznymi typu $R_2P(=O)$ w pozycjach 3 i 4, zarówno z wysoką wydajnością jak i selektywnością. Jednak, jak zauważyła trudno opisać przekształcenia nazwać metodami ogólnymi, gdyż bardzo często wymagały one indywidualnego dopracowania warunków reakcji. Największe problemy napotkała w trakcie uwodorniania 2,3-di(fosfinoilo)cykloheksenów. Ponadto wykazała możliwość redukcji ditlenków difosfin do odpowiednich difosfin za pomocą $HSiCl_3$ z ilościowymi wydajnościami. Reakcja niestety nie ma charakteru ogólnego i wymaga dalszych systematycznych badań. Doktorantka otrzymała także interesujące wyniki, choć nie w pełni satysfakcjonujące w trakcie redukcji wiązania fosforylowego ditlenków difosfin za pomocą wodorku litowoglinowego w obecności triflanu metylu prowadzące do odpowiednich tlenków difosfin z wydajnością bliską 60% (redukcja tylko jednego wiązania $P=O$).

Znaczącym osiągnięciem doktorantki w analizie konfiguracji badanej grupy związków oprócz analizy NMR było otrzymanie struktury krystalograficznej ditlenku difosfiny **29a**. Dzięki tym wynikom było możliwe zrozumienie stereochemicznego przebiegu reakcji addycji Michaela do produktów redukcji Bircha i jego pochodnych oraz określenie konfiguracji absolutnej produktów addycji Michaela. Badania wykazały, że konfiguracja absolutna centrów chiralności umieszczonych na atomach węgla α w produkcie zależała od mocy użytej zasady.

Najbardziej zainteresował mnie ostatni rozdział poświęcony addycji związków typu $>P-H$ do tlenku (1,4-cykloheksadien-3-yl)fosfiny w obecności inicjatora wolnych rodników. Wielu autorów uważa, że addycja związków typu $>P(=X)-H$ (gdzie $X = O, S$ lub para elektronów) do wiązań podwójnych zachodzi według mechanizmu wolnorodnikowego. Zastosowanie nadtlenu benzoilu oraz AIBN, jako inicjatora rodników pozwoliło na otrzymanie produktu 1,3-addycji z dobrymi wydajnościami. Sporą stratą z punktu widzenia badania mechanizmu reakcji było nie zastosowanie techniki EPR.

Podczas lektury rozprawy doktorskiej nasunęły mi się następujące uwagi:

- W moim osobistym odczuciu dużo lepsze byłoby zastąpienie numeracji rzymskiej związków arabską, ale jak domyślam się wynikało to z obecnej sytuacji międzynarodowej.
- „Chiralne palladacykle wykorzystywano również jako czynniki rozszczepiające w rozdziale dwuzębnych ligandów fosfinowych.” (str. 17) lepiej chiralny kompleks

palladu, nazwać jako kleszczowy, chelatowy lub bidentny, a nie dwuzębny (str. 17 oraz 45).

- Czy badała Pani redukcję Bircha dla pochodnych posiadających dodatkowe grupy funkcyjne związane z pierścieniem fenyłowym (cykloheksadienyłowym), które mogłyby prowadzić do pochodnych innych, niż opisywane trans 1,2-, czy 1,3-difosfonyłowych i analogiczne difosfiny?
- Czy próbowała Pani zastosować wymianę proton/deuteron badając zaproponowany mechanizm na schemacie 7?
- W zaprezentowanej na schemacie 10 metodzie syntezy ditlenku difosfiny **29a** celem generowania anionu difenylofosfiny zastosowała Pani nadmiar sodu, czego dodatkowym potwierdzeniem jest schemat 24, gdzie w tym samym celu stosuje Pani zdecydowanie mniejszy nadmiar potasu. Czy sól pozostał do końca omawianej transformacji chemicznej, na którą mógł mieć wpływ? Czy próbowała Pani wspomniany anion difenylofosfiny generować w oparciu o difenylofosfinę i mocną zasadę?

Drobne błędy językowe, stylistyczne i typograficzne zaznaczyłem w otrzymanym do recenzji egzemplarzu.

Podsumowanie recenzji - wnioski końcowe

Wyniki badań Doktorantki mają praktyczne znaczenie, gdyż otwierają nową metodologię syntezy unikalnych ditlenków difosfin oraz difosfin pozyskiwanych z tanich i nierzadko komercyjnych odczynników. Związki te najprawdopodobniej staną się interesującymi ligandami w chemii koordynacyjnej, a następnie w katalizie chemicznej. Praca jest dobrze napisana, gdyż Autorka posiadała właściwe zrozumieniu przedstawionych jej zadań badawczych. Autorka rozprawy doktorskiej zaprezentowała mistrzowskie opanowanie wielu technik analitycznych, a w tym przede wszystkim zaawansowanych technik chromatograficznych czy jedno- i wielowymiarowych NMR. Zaprezentowała bardzo interesujące wyniki prac syntetycznych, które uzyskała dzięki bardzo dobremu opanowaniu technik Schlencka oraz przede wszystkim dzięki zdobyciu odpowiedniej wiedzy z zakresu chemii organicznej i organometalicznej, w czym zapewne miał swój udział promotor Pan dr hab. inż. Marek Stankevič.

Bardzo wysoko oceniam wartość naukową przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Jaklińskiej i wnoszę do Pana Dziekana i Wysokiej Rady

Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie o dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów postępowania doktorskiego. W moim przekonaniu recenzowana praca doktorska spełnia wszystkie wymogi ustawowe związane z wyróżnieniem rozpraw doktorskich, co zostało między innymi potwierdzone opublikowaniem recenzowanych przeze mnie wyników badań w bardzo prestiżowym czasopiśmie naukowym jakim jest *Journal of Organic Chemistry*, dlatego zwracam się z prośbą do Pana Dziekana i Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie o wyróżnienie Pracy doktorskiej mgr Magdaleny Jaklińskiej.



Jacek Nycz

