



POLITECHNIKA WROCŁAWSKA

Wydział Chemii

Zakład Chemii Organicznej

ul. Wybrzeże Wyspiańskiego 29 (budynek A2), 50-370 Wrocław

dr hab. inż. Tomasz OLSZEWSKI

tel. 71 320 32 10 lub 29 17; e-mail: tomasz.olszewski@pwr.edu.pl

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Jolanty Pisklak zatytułowanej „Dekonstrukcja pochodnych trifenylofosfiny jako nowa metoda syntezy niesymetrycznie podstawionych pochodnych trzeciorzędowych fosfin” wykonanej w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie pod opieką dr. hab. Marka Stankeviča.

Związki fosforoorganiczne pełnią istotną rolę w życiu codziennym. Stanowią integralną część organizmów żywych oraz znajdują wiele aplikacji w chemii medycznej, agrochemii oraz chemii przemysłowej. Tak szerokie zastosowanie tych związków jest powodem dużego zainteresowania ich syntezą a w szczególności opracowaniem efektywnych metod ich otrzymywania bazujących na łatwo dostępnych i tanich substratach. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska wpisuje się w ten nurt badań i dotyczy wykorzystania tlenku trifenylofosfiny, związku stabilnego i łatwo dostępnego (produkt uboczny takich sztandarowych reakcji chemicznych jak reakcja Wittiga, Mitsunobu czy Staudingera) jako substratu w syntezie niesymetrycznych pochodnych trzeciorzędowych fosfin, które po dalszych transformacjach mogą znaleźć zastosowanie na przykład jako ligandy w reakcjach katalizowanych metalami przejściowymi.

Praca liczy w sumie 182 strony tekstu oraz 164 odnośniki literaturowe i ma układ klasyczny, który obejmuje: wstęp, cel pracy, część literaturową, badania własne, podsumowanie, część eksperymentalną, wykaz skrótów oraz literaturę cytowaną. Wstęp, cel pracy oraz część literaturową Pani mgr Jolanta Pisklak opisała na 52 stronach. Natomiast rozdział badania własne liczy 42 strony a część eksperymentalna to 75 stron. Dyskusja uzyskanych wyników oraz opis przeprowadzonych przez Doktorantkę eksperymentów stanowi więc ponad 60 % opracowania. Proporcje te uznaję za prawidłowe.

W części literaturowej Pani mgr Jolanta Pisklak wyróżnia dwa podrozdziały, w których omawia wybrane doniesienia literaturowe odwołujące się bezpośrednio do tematyki Jej badań własnych.

W pierwszym podrozdziale zatytułowanym „Wymiana grupy fenylowej w trifenylofosfinie i jej pochodnych na inne podstawniki” Doktorantka przedstawia w sposób chronologiczny znany stan wiedzy dzieląc opisane metody syntezy na metodę z zastosowaniem metali alkalicznych, metodę z zastosowaniem metali alkalicznych w cieplem amoniaku oraz wymianę podstawnika arylowego na drodze substytucji nukleofilowej z odczynnikami lito- lub magnezoorganicznymi. Następnie, w podrozdziale drugim, Autorka opisuje modyfikacje pierścieni aromatycznych w trifenylofosfinie i pochodnych zachodzące bez rozerwania wiązania P-C i skupia się na reakcji kierowanego orto-deprotonowania. Jest to niewątpliwie interesująca alternatywa dla

opisanych wcześniej metod modyfikacji podstawnika fenyloвого w trifenylofosfinie i pochodnych, ale przegląd literatury dokonany przez Doktorantkę, wskazuje na fakt że jest to metoda mająca ciągle niewykorzystany potencjał.

Wysoko oceniam poziom merytoryczny i językowy tej części rozprawy doktorskiej. Autorka pokazuje, że potrafi dokonać krytycznej analizy literatury branżowej oraz potrafi sprawnie redagować tekst naukowy. Ponadto, zagadnienia prezentowane w tym rozdziale wyraźnie wskazują na fakt, że tlenek trifenylofosfiny może być stosowany jako substrat do otrzymywania podstawionych fosfin oraz związków pokrewnych, ale ocena jego przydatności wymaga dalszych badań i w związku z tym cele badawcze niniejszej rozprawy doktorskiej uznają za w pełni uzasadnione.

Następnie, w części „Badania własne” Doktorantka opisuje uzyskane w trakcie realizacji pracy doktorskiej wyniki prac eksperymentalnych. W pierwszej kolejności Autorka rozpatruje możliwość wymiany podstawnika arylowego w pochodnych trifenylofosfiny na drodze substytucji nukleofilowej stosując w roli nukleofila związki litoorganiczne. Wstępne badania wykazały, że najlepszym substratem w tej reakcji jest tlenek trifenylofosfiny, który ulega selektywnemu monopodstawieniu z dobrymi wydajnościami. Następnie Doktorantka dokonała optymalizacji warunków reakcji tlenku trifenylofosfiny z odczynnikami litoorganicznymi i w dalszej kolejności przeprowadziła reakcje z różnymi odczynnikami tego typu, dostępnymi handlowo lub generowanymi *in situ*. Niestety reakcja ta okazała się trudna do opanowania i z reguły prowadziła do mieszaniny produktów mono-, di- oraz trójpodstawienia lub do oczekiwanych produktów ale z umiarkowanymi wydajnościami. Zastąpienie odczynników litoorganicznych związkami Grignarda nie przyniosło poprawy wyników reakcji a dodatkowo reakcja wymagała w wielu wypadkach podwyższonej temperatury. Szukając alternatywy dla wyżej wymienionych procedur wymiany podstawnika fenylowego w tlenku trifenylofosfiny Autorka zbadała reakcję tego substratu z sodem w ciekłym amoniaku wytwarzając *in situ* odpowiedni anion a następnie dodawała do roztworu anionu halogenki alkilowe. Ponownie rezultaty przeprowadzonych reakcji to z reguły mieszaniny składające się z produktu właściwego oraz produktów reakcji ubocznych.

W dalszej kolejności Doktorantka przeprowadziła reakcje wymiany jednego z podstawników fenyloowych w tlenku difenylometylo- oraz tert-butylo-difenylfosfiny z sodem w ciekłym amoniaku i dodając do generowanego anionu odpowiednie halogenki. Tym razem przeprowadzone reakcje otrzymywania niesymetrycznych tlenków w przypadku zastosowania obu substratów zachodziły z zadowalającymi wydajnościami. Ta część pracy pokazuje użyteczność produktów otrzymanych z tlenku trifenylofosfiny w syntezie innych wartościowych związków, w tym przypadku niesymetrycznie podstawionych tlenków fosfin.

Z kolei zastosowanie dwóch wspomnianych już wcześniej tlenków w reakcji ze związkami litoorganicznymi prowadziło w zależności od substratu i zastosowanego nukleofila do właściwych produktów alkilowania ale z niskimi wydajnościami, lub do mieszanin właściwego produktu alkilowania oraz tlenku fosfafluorenu jako produktu orto-deprotonowania i wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji.

Następnie Doktorantka zbadała możliwość zastosowania reakcji kierowanego orto-deprotonowania jako alternatywnej metody desymetryzacji ugrupowania $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$. Wstępne próby wykonane na tlenku difenylometylo- oraz cykloheksylo-difenylfosfiny jako substratach pokazały, że reakcja prowadzi głównie do mieszanin zawierających produkty wielokrotnego alkilowania czego powodem, jak postuluje Autorka, była obecność protonów na węglu α . Rozwiązaniem tego problemu okazało się zastosowanie

jako substratu tlenku tert-butylo-difenylofosfiny, dla którego reakcja zachodziła prawie wyłącznie w pozycji orto- podstawnika fenylowego.

Spośród otrzymanych w tych reakcjach produktów Doktorantka za szczególnie interesujący uznała tlenek tert-butylo(orto-jodofenyl)fenylofosfiny. Tlenek ten został zastosowany w reakcji Suzuki w wyniku, której Doktorantka otrzymała z wydajnością 49 % odpowiedni tlenek zawierający ugrupowanie bifenyłowe, interesujący substrat do wykorzystania w syntezie bifenyłowych ligandów difosfinowych o potencjale do zastosowania w katalizie asymetrycznej. Ponadto w celu zwiększenia potencjału aplikacyjnego, Doktorantka otrzymała tlenek tert-butylo(orto-jodofenyl)fenylofosfiny także w postaci enancjomerycznie czystej na drodze współkrystalizacji z (R,R)-TADDOL-em.

W dalszej części tego rozdziału Autorka przedstawiła wyniki prac nad otrzymywaniem tlenków fosfafluorenu oraz związków pochodnych. Wykorzystując tlenek trifenylofosfoniowy oraz tlenek tert-butylo-difenylofosfiny Doktorantka otrzymała w reakcji z fenylolitem dwa tlenki fosfafluorenu. Następnie oba związki poddała reakcji z metalicznym sodem w ciekłym amoniaku a następnie dodawała odpowiedni elektrofil. Tlenek 9-fenyl-9-fosfafluorenu poddany tej reakcji ulegał rozerwaniu wiązania P-C w pierścieniu fosfafluorenu z wytworzeniem odpowiednich tlenków fosfin z dobrymi wydajnościami. Natomiast tlenek 9-tert-butylo-9-fosfafluorenu poddany analogicznym reakcjom nie ulegał przekształceniu w oczekiwane produkty.

Na zakończenie tego rozdziału Doktorantka prezentuje wyniki przeprowadzonych reakcji substytucji nukleofilowej różnych tlenków triarylofosfin stosując odczynniki litoorganiczne. Celem nadrzędnym tych badań było sprawdzenie uniwersalności opracowanej metody. Szczególnie interesujące okazały się eksperymenty z wykorzystaniem tlenków posiadających w swojej budowie podstawnik naftylowy gdyż produkty reakcji posiadały częściowo zdearomatyzowany pierścień naftylowy. Otrzymane wyniki skłoniły Autorkę do zbadania jednego z tlenków, a mianowicie tlenku difenyl-1-naftylfosfiny w reakcji z różnymi odczynnikiem nukleofilowymi.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w trakcie realizacji badań opisanych w tej części rozprawy doktorskiej Doktorantka wytrwale analizowała powstałe skomplikowane mieszaniny reakcyjne oraz bardzo trafnie postulowała mechanizmy powstawania poszczególnych produktów. Dociekliwość i wytrwałość Autorki w dążeniu do rozwikłania problemu naukowego są godne pochwały.

W kolejnym rozdziale pracy zatytułowanym „Część eksperymentalna” Doktorantka obok ogólnych przepisów na przeprowadzenie reakcji podaje dokładną charakterystykę otrzymanych związków. Do zastosowanych metod należy: rezonans magnetyczny jądrowy (NMR) widma ^1H , ^{13}C oraz ^{31}P NMR, spektrometria mas w połączeniu z chromatografią gazową (GC-MS), analiza elementarna oraz oznaczenie temperatury topnienia. Dla związków optycznie czynnych dokonano pomiarów skręcalności właściwej a także analizy czystości optycznej z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz analizy rentgenograficznej. Analiz mieszanin poreakcyjnych Doktorantka dokonywała na podstawie widm ^{31}P NMR surowego produktu natomiast próbki analityczne otrzymywała na drodze oczyszczania stosując chromatografię kolumnową z wykorzystaniem żelu krzemionkowego jako fazy stacjonarnej. Taki dobór metod analitycznych uważam za właściwy.

Wszystkie opisane w pracy związki są dobrze scharakteryzowane. Opis dla każdego z nich zawiera komplet analiz NMR (^1H , ^{13}C , ^{31}P), GC-MS, GC, analizę elementarną, temperatura topnienia (dla ciał stałych) a ponadto precyzyjnie określono wydajność (w procentach i masowo), formę produktu (olej lub ciało stałe łącznie z podaniem koloru) a

nawet współczynnik opóźnienia (R_f) i warunki rozdziału dla związków oczyszczanych na drodze chromatografii kolumnowej. Bardzo istotny jest fakt, że Doktorantka wyraźnie pisze, które związki są już znane i podaje odpowiedni odnośnik literaturowy więc czytelnik z łatwością odnajduje informację, które związki są nowe. Związków znanych jest więcej niż nowych, ale według mnie jest to uzasadnione w przypadku pracy, której celem było opracowanie nowej metody a nie synteza nowych związków.

Reasumując, Doktorantka przygotowała bardzo interesującą rozprawę doktorską, którą przeczytałem z dużym zainteresowaniem. Dostrzeżone niedociągnięcia są niewielkie. Z obowiązku recenzenta wymienię kilka. Potknięcia drukarskie: strona 45 współpracownicy; strona 46 w pierścieniu; strona 58 podpis pod tabelą 3 „we $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ”; strona 98 w tytułach procedur „trzechorzędowych”.

Niefortunne sformułowania: strona 75 „... obserwowałam brak jakiegokolwiek konwersji ...”; strona 98 „Kolbę trójzszyjną o pojemności 100 mL zaopatrzone w mieszađło magnetyczne...”.

Brak tłumaczenia skrótu PNNP^{Ph} (strona 41 tekstu) w wykazie skrótów.

Dużym ułatwieniem dla czytelnika jest wypisanie u dołu każdej strony cytowanej na danej stronie literatury. Jednak uważam, że skoro autorka zadała sobie tyle trudu to u dołu strony powinny być wypisane wszystkie odnośniki cytowane na danej stronie a nie tylko te, które pojawiają się jako nowe. Dla przykładu odnośnik 72 na stronie 45 nie jest już wypisany w literaturze u dołu strony. Podobnie, odnośniki 41-51 oraz 60,61 na stronie 61, także odnośnik 76 na stronie 70 oraz odnośnik 84 na stronie 79.

Moim zdaniem niefortunne jest wprowadzenie numeracji związków w części literaturowej (od 1 do 183) a następnie wprowadzenie od nowa (to znaczy zaczynającej się od numeru 1) numeracji związków w części badania własne. To sprawia, że w pracy czytelnik znajduje różne związki, którym nadano ten sam numer co nie powinno moim zdaniem mieć miejsca w tego typu opracowaniach. To samo dotyczy wprowadzenie nowej (to znaczy zaczynającej się od numeru 1) numeracji tabel oraz rysunków w części badania własne.

Doktorantka na stronie 4 pracy pisze „Wyniki badań opisane w niniejszej pracy doktorskiej prezentowane były na konferencjach krajowych i zagranicznych w formie komunikatów ustnych i posterów....” jednak brak precyzyjnego wyliczenia ile konferencji, ile prezentacji ustnych.

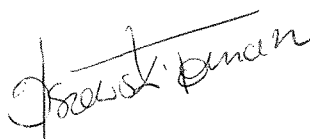
Na stronach od 80 do 83 Autorka opisuje rozdział tlenku tert-butylo(orto-jodofenylo)fenylofosfiny na drodze współkrystalizacji z (R,R)-TADDOL-em. Jednak w tekście nie znajduję wytłumaczenia dlaczego właśnie (R,R)-TADDOL został tu zastosowany. Czy (R,R)-TADDOL może zostać ponownie wykorzystany po zakończeniu procesu rozdzielania? Czy podjęte zostały próby zastosowania tego protokołu dla innych tlenków fosfin? Ponadto w części eksperymentalnej nie znalazłem opisu procedury na przeprowadzenie wspomnianego rozdziału.

Powyższe uwagi nie obniżają mojej wysokiej oceny pracy lecz mają pomóc Doktorantce w doskonaleniu swoich umiejętności i z taką intencją zostały tu zamieszczone.

Na podstawie lektury rozprawy doktorskiej Pani mgr Jolanty Pisklak, uważam że jest Ona dobrze wykształconym chemikiem, zarówno od strony teoretycznej jak też praktycznej. Pani mgr Jolanta Pisklak dobrze opanowała metody syntezy oraz analizy związków fosforoorganicznych oraz ich skomplikowanych mieszanin. Wysoko oceniam także umiejętność właściwego korzystania ze źródeł literaturowych i zdolność do czerpania z literatury najistotniejszych faktów a następnie zastosowanie tych informacji w swojej pracy naukowej.

Uzyskane w trakcie przeprowadzonych prac eksperymentalnych wyniki wnoszą istotny wkład w rozwój chemii fosforoorganicznej a w szczególności w rozwój metodologii otrzymywania trzeciorzędowych fosfin w oparciu o łatwo dostępny tlenek trifenylofosfiny i jego pochodne. Część z uzyskanych rezultatów została już opublikowana w renomowanym czasopiśmie branżowym Tetrahedron w 2016 roku i sądzę, że ukazanie się kolejnych prac bazujących na opisanych w rozprawie doktorskiej wynikach eksperymentalnych jest tylko kwestią czasu.

Z uwagi na powyższe fakty, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie kryteria ustawowe oraz zwyczajowe stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego wnoszę do Rady Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie o dopuszczenie Pani mgr Jolanty Pisklak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



OLSZEWSKI Tomasz

Wrocław, 12 grudnia 2016 roku