Prof. dr hab. inż. Janusz Rachoń
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemiczny
Politechniki Gdańskiej
ul. Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

Gdańsk, 18.04.2018

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Włodarczyk pt. „ Pochodne β -hydroksyalkilofosfin – ciekawa reaktywność ukryta w prostej strukturze"

Promotor: dr hab. inż. Marek Stankevic, prof. nadzw.

Związki fosforoorganiczne znalazły szerokie zastosowanie w technologii jak i we współczesnej syntezie organicznej, w tym miejscu wystarczy wspomnieć: reakcję Wittiga, Hornera-Wadswortha-Emmonsa, reakcję Mitsunobu, Staudingera, nowe metody tioacylowania czy też syntezy niesymetrycznych disulfidów.

Burzliwy rozwój syntezy organicznej związany jest przede wszystkim z reakcjami biegnącymi z udziałem metali przejściowych. Zastosowanie kompleksów tych metali, ze związkami fosforoorganicznymi, przyniosło wiele sukcesów, wystarczy wspomnieć katalizę asymetryczną i przemysłową metodę syntezy L-DOPA. Szczególne miejsce w tym obszarze zajmują cykliczne chiralne fosfiny, gdzie układy cykliczne zdecydowanie ograniczają ilość możliwych konformacji ich kompleksów z metalami przejściowymi, co skutkuje wysoką stereoselektywnością jak i szybkością reakcji prowadzonych z udziałem tego typu kompleksów. Biorąc pod uwagę powyższe poszukiwanie nowych kompleksów metali przejściowych z ligandami fosforowymi a co za tym idzie chemia fosfin jest bardzo ważnym zagadnieniem tak z punktu widzenia badań podstawowych jak i aplikacyjnych.

Pani mgr Katarzyna Włodarczyk, pracując w zespole naukowym, o znaczącym dorobku naukowym w zakresie chemii fosfin, prof. Marka Stankevic'a otrzymała ambitne zadanie opracowania metodologii syntezy pochodnych bicyklicznych fosfin posiadających w swej konstytucji układ aromatyczny a ponadto centrum stereogeniczne na atomie fosforu.

Doktorantka jako model do swoich badań wybrała tlenek fenylodimetylofosfiny, który poddawała reakcji z n-Buli a tak generowany kaboanion traktowała kolejno: chlorkami kwasowymi, aldehydem octowym czy też aldehydem benzoesowym. Wyniki tych eksperymentów pokazały, że chlorki kwasowe reagują z karboanionem tlenku

trzeciorzędowej fosfiny dając z niskimi wydajnościami odpowiednie tlenki β-ketoalkilofosfin. W przeciwieństwie do tego, dwa wybrane aldehydy w warunkach eksperymentu prowadziły do powstania tlenków β–hydroksyalkilofosfin z bardzo dobrymi wydajnościami. W kolejnym etapie badań doktorantka przetestowała reaktywność karboanionu tlenku fenylodimetylofosfiny z szeregiem związków karbonylowych tj. aldehydów i ketonów (w tym ketonów cyklicznych), uzyskując w każdym z badanych przypadków odpowiednie tlenki β–hydroksyalkilofosfin z bardzo wysokimi wydajnościami (od 71 do 90 %).

Mając w ręku pokaźną bibliotekę tlenków fenylometylo-β-hydroksyalkilofosfin, tj. układów posiadających w swej konstytucji układ aromatyczny oraz drugo lub trzciorzędowy alkohol, postanowiła sprawdzić możliwość przeprowadzenia wewnątrzcząsteczkowej reakcji substytucji elektrofilowej w układzie aromatycznym, co prowadziłoby do prostej syntezy tlenków bicyklicznych fosfin, posiadających centrum stereogeniczne na atomie fosforu. W tym celu należało przeprowadzić eksperymenty w warunkach umożliwiających generowanie karbokationu z odpowiedniego alkoholu. Doktorantka przeprowadziła szereg eksperymentów stosując między innymi: etarat trifluorku boru, kwas octowy, kwas trifluorooctowy czy też kwas tetrafluoroborowy. W badanych warunkach reakcja nie zachodziła bądź też prowadziła do eliminacji cząsteczki wody dając tlenki odpowiednich β,γ-alkenylofosfin.

W przeciwieństwie do tego prowadzenie reakcji tlenków fenylometylo-β-hydroksyalkilofosfin tak w kwasie ortofosforowym jak i w kwasie siarkowym dawały tlenki bicyklicznych fosfin, w zależności od substratów z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. W tym miejscu należy zaznaczyć, że ponieważ badana reakcja przebiega poprzez stadium karbokationu, to w zależności od struktury substratu towarzyszą jej produkty charakterystyczne dla reaktywności karbokationu.

W kolejnym etapie badań Pani mgr Katarzyna Włodarczyk postanowiła sprawdzić możliwość przeprowadzenia reakcji enancjoselektywnego deprotonowania tlenku, siarczku oraz boranu fenylodimetylofosfiny używając do tego celu chiralnej zasady generowanej *in situ* z n-BuLi bądź s-Buli i (+)-sparteiny i następczej reakcji tak zgenerowanego kaboanionu z aldehydami i ketonami. Najlepsze wyniki w tej serii eksperymentów doktorantka uzyskała wychodząc z siarczku fenylodimetylofosfiny i pentanonu-3 gdzie otrzymała produkt z 69% wydajnością oraz 80% enancjoselektywnością. Kolejnym etapem było sprawdzenie efektywności cyklizacji siarczków fenylometylo-β-hydroksyalkilofosfin w reakcji elektrofilowej cyklizacji. Na podstawie wyników przeprowadzonych eksperymentów doktorantka odkryła, że w wyniku reakcji siarczków fenylometylo-β-hydroksyalkilofosfin

powstają (w zależności od substratu) podstawiony tlenek benzofosfolanu bądź benzofosforinanu. Co więcej, prowadząc reakcję na modelach optycznie czynnych stwierdziła pełną racemizację produktów reakcji.

Reakcja tworzenia tlenków bicyklicznych fosfin będąca w centrum uwagi prowadzonych badań, przebiega poprzez stadium karbokationu, doktorantka postanowiła sprawdzić, czy reakcja ta będzie przebiegała równie efektywnie z tlenkiem fenylometylo-β,γ-alkenylofosfiny wobec $AlCl_3$. Doktorantka udowodniła, że tlenek (2-metylprop-2-enylo)fenylometylofosfiny wobec $AlCl_3$ daje tlenek1,3,3-trimetylobenzofosfolanu z wydajnością 96%.

Doktorantka prowadząc identyczny eksperyment na modelu siarczków fenylometylo-β,γ-alkenylofosfiny izolowała ze środowiska reakcji odpowiednie tlenki β- bądź γ-tioloalkilofosfin, odkrywając tym samym nową nieznaną w literaturze chemicznej reakcję. Co więcej, doktorantka na podstawie wyników szeregu przeprowadzonych eksperymentów zademonstrowała, że ta nowa reakcja przegrupowania jest również możliwa dla siarczków fenylometylo-β-hydroksyalkilo fosfin, określiła wymagania strukturalne substratów, regioselektywność procesu oraz przedstawiła propozycję mechanizmu reakcji.

Praca doktorska mgr Katarzyny Włodarczyk jest bardzo obszerna, zawiera bogaty materiał doświadczalny a kolejne eksperymenty były bardzo racjonalnie planowane. Wszystkie otrzymywane i izolowane związki posiadają pełną charakterystykę spektralną oraz wyniki analizy elementarnej, wszędzie tam gdzie to tylko było możliwe.

Dysertacja prezentowana jest na 208 stronach. Badania własne poprzedzone są bardzo dobrym, obszernym i krytycznym wstępem dotyczącym syntezy oraz aplikacji cyklicznych fosfin w oparciu o współczesną literaturę przedmiotu. Tekst pracy zwiera bardzo wiele wzorów oraz zestawień tabelarycznych co niezmiernie ułatwia czytanie tekstu. Egzemplarz pracy zaopatrzony jest ponadto w wykaz skrótów i symboli.

Niestety manuskrypt pracy nie został poddany wnikliwej i szczegółowej korekcie, i tak np.

Str. 11 „Synteza pochodnych cyklicznych fosfin na drodze reakcji substytucji elektrofilowej" czy nie powinno być … na drodze substytucji nukleofilowej na atomie fosforu ?

Str. 21 pierwsze zdanie od góry – niezbyt fortunny skrót myślowy cyt. „reakcji z paraformaldehydem i eliminacji grupy OH"

Str. 40 błędny wzór **199a; 199b; 199c**

Str. 47 co to za substytucja elektrofilowa na atomie fosforu? W cytowanej pracy 93 mamy do czynienia z klasycznym przypadkiem substytucji elektrofilowej w układzie aromatycznym.

Str. 49 Tabela 2 błędne wzory chloromrówczanu metylu

Str.57 Tabela 7 błędnie przypisane podstawniki; we wzorze nie ma podstawnika **R.** Podobnie w Tabeli 8

Str. 69-72 jeżeli mamy do czynienia z cykliczną solą alkoksyfosfoniową (co jest zapisane na Str. 69) to na widmach ^{31}P NMR (rys. 1 i 2) mamy błędne wzory tych soli.

Str. 106-107 błędne zdanie zaczynające się od słów cyt.:"Tlenek 1,3,3-trimetylobenzofosfolanu..."

Str. 107 czy produkt **145** był na pewno oczekiwany?

Str. 132 błędy literowe w nazwach związków: **13b i 13c**

Str. 135 błędna numeracja związku; jest **18** powinno być **19**

Str. 146 czy nazwa związku **51b** jest poprawna? Fenalen to związek aromatyczny zawierający trzy skondensowane pierścienie sześcioczłonowe.

Str. 174 w opisie eksperymentów podane są wydajności produktów lecz nie podano z jakiej ilości substratu wychodzono.

Recenzent podaje wyżej przedstawione przykłady potknięć i pomyłek głównie po to aby podkreślić, że tekst rozprawy przeczytał niezmiernie dokładnie.

Uwagi dyskusyjne i pytania.

1. Doktorantka otrzymywała tlenek 1,3,3-trimetylobenzofosfolanu z wydajnością 74% ogrzewając tlenek (2-hydroksy-2-metylopropylo)fenylometylofosfiny przez 4 godz. w temp 170^0C w kwasie fosforowym Z drugiej zaś strony na str. 56 pisze o niskiej trwałości tego związku i kłopotach z jego izolacją. O jakiej trwałości lub wrażliwości związku tutaj mowa?

2. W serii eksperymentów Tabela 10 str. 65, doktorantka zauważyła dramatyczny spadek wydajności reakcji powstawania związku **26a** przechodząc od eksperymentu prowadzonego w 57% kwasie H_3PO_4 (wyd. 92%) do eksperymentu prowadzonego w 52% (wyd. 2%) oraz 35% H_3PO_4 (brak reakcji). Czy doktorantka ma racjonalną koncepcję wyjaśniającą obserwowane zjawisko?

3. Na str. 72 przedstawiono propozycje mechanizmu powstawania tlenku 1,3,4-trimetylobenzofosforinanu (**26b**) z tlenku (2-hydroksy-2-metylo)fenylometylofosfiny (**34**). Propozycja ta zakłada na jednym z etapów przegrupowanie trzeciorzędowego karbokationu do drugorzędowego karbokationu. Co jest w tym przypadku siłą napędową tego typu przegrupowania?

4. Jak wygląda struktura pięciowiązalnego produktu przejściowego odpowiedzialnego za racemizację centrum fosforowego, o czym jest mowa na str. 79?

5. W reakcji eliminacji kwasu metanosulfonowego, opisanej na str. 81, doktorantka otrzymywała z bardzo wysokimi wydajnościami (91 – 85%) mniej podstawiony alken. Jakie jest racjonalne wytłumaczenie tego zjawiska?

6. Doktorantka badając reakcję przegrupowania siarczków β-hydroksyalkilofosfin do tlenków γ-tioloalkilofosfin stwierdziła, że reakcja tego typu zachodzi jedynie w sytuacji gdy na atomie węgla związanego z funkcją hydroksylową w substracie, znajdują się dwa podstawniki węglowe (str. 85-86). Jakie jest racjonalne wyjaśnienie tych wyników eksperymentalnych ?

7. Doktorantka badając reakcję przegrupowania siarczków hydroksyalkilofosfin do tlenków tioloalkilofosfin na modelach chiralnych stwierdziła, że mamy do czynienia ze stereospecyficznym przebiegiem reakcji. Czy mamy do czynienia z retencją czy też z inwersją konfiguracji na chiralnym atomie fosforu?

8. Czy doktorantka sprawdzała efektywność procesu deprotonowania tlenków benzofosfolanów związkami litoorganicznymi (eksperymenty opisane na str. 105 i 106)?

9. Doktorantka w niektórych eksperymantach izolowała produkty reakcji z bardzo niskimi wydajnościami np. Tabela 14 poz. 3 str. 74; Tabela 16 poz. 6 str. 82; Schemat 14 wyd. 31%; Tabela 18 poz. 1 do 4 str. 85; Tabela 19 poz. 18 str. 91 itd. Co stanowiło pozostałość?

Konkluzja

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, iż temat podjęty przez doktorantkę jest niezmiernie aktualny i o bardzo dużym znaczeniu tak z punktu widzenia teoretycznego jak i aplikacyjnego.

Doktorantka wykazał dobrą znajomość dziedziny badawczej, której dotyczy rozprawa a założone cele pracy zostały w pełni osiągnięte. Na szczególną uwagę zasługuje fakt ogromu wykonanej pracy, wytrwałości i odporności psychicznej doktorantki przy niepowodzeniach i negatywnych wynikach prowadzonych eksperymentów.

Wyniki badań przedstawione przez doktorantkę poszerzają naszą wiedzę dotyczącą możliwości syntezy P-stereogennych cyklicznych pochodnych fosfin jako prekursorów ligandów fosfinowych. Praca zawiera wiele elementów nowości naukowej w tym odkryta

została nowa, nieznana w literaturze chemicznej reakcja przegrupowania siarczków hydroksyalkilofosfin do tlenków tioloalkilofosfin.

Reasumując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pt„ Pochodne β - hydroksyalkilofosfin – ciekawa reaktywność ukryta w prostej strukturze" spełnia wszystkie wymagania stawiane przez ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym; Dz. U. z 22 grudnia 2014 poz. 1852)
Na tej podstawie, z głębokim przekonaniem stawiam wniosek do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, o dopuszczenie **mgr Katarzyny Włodarczyk** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dysertacja Pani mgr Katarzyny Włodarczyk zawiera dobrze udokumentowany, bardzo bogaty materiał doświadczalny, racjonalnie i precyzyjnie zaplanowane eksperymenty oraz znaczące elementy nowości naukowej. Ponadto wyniki tych badań były prezentowane na jedenastu krajowych i międzynarodowych kongresach i sympozjach naukowych oraz stanowiły przedmiot czterech oryginalnych publikacjach naukowych ogłoszonych w renomowanych czasopismach. Biorąc pod uwagę powyższe stawiam formalny wniosek do Wysokiej Rady Wydziału o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Katarzyny Włodarczyk.