



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, 23 sierpnia 2018 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ, ZATYTUŁOWANEJ

‘Synteza C-chiralnych pochodnych fosfin oraz disfosfin na drodze desymetryzacji grup metylenowych’

złożonej przez mgr Ewelinę BUCZAK Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką naukową Pana dr hab. Marka Stankevica, prof. UMCS, znanego w środowisku chemicznym specjalisty w zakresie badań nad związkami heteroatomowymi, szczególnie fosforoorganicznymi oraz syntezy asymetrycznej z udziałem związków fosforoorganicznych. To jest sektor badań, który ma w Polsce długą i bardzo bogatą tradycję opartą w pierwszej kolejności o ‘Łódzką Szkołę Chemii Związków Heteroatomowych’.

Tematyka badań opisywanych w rozprawie dotyczy kolejnego etapu prac realizowanych w Zespole Promotora przy wykorzystaniu trzeciorzędowych fosfin, a dokładniej ich siarczków oraz boranów jako bloków fosforoorganicznych do syntez bardziej złożonych produktów chiralnych z centrum chiralności zlokalizowanym na α -atomie węgla w badanej fosfinie, w co najmniej jednej grupie alkilowej. Takie transformacje słusznie zostały określone już w tytule rozprawy jako reakcje desymetryzacji. W zamyśle Promotora, głównym i najważniejszym celem podjętych badań było dojście do enancjomerycznie czystych lub co najmniej, enancjomeryczni wzbogaconych produktów fosforoorganicznych w wyniku syntezy asymetrycznej, przy wykorzystaniu odpowiednio dobranego organokatalizatora lub kompleksu metalu jako induktorów asymetrycznego przebiegu reakcji powstawania nowego wiązania C-C. W oczywisty sposób, obecne w wyjściowych związkach ugrupowania $P \rightarrow S$ lub $P \rightarrow BH_3$ pełniły rolę centrów aktywujących ugrupowania α -metylenowe i umożliwiały generowanie in situ odpowiedniego, reaktywnego α -karboanionu. Do badań włączono również stosunkowo mało dotychczas poznane i mało wykorzystywane difosfiny, z alifatycznym łącznikiem pomiędzy atomami fosforu, które stwarzają możliwość operowania dwoma aktywnymi centrami CH-kwasowymi. Z tego powodu otwierają one drogę do śledzenia

nieznanych lub b. mało poznanych dotychczas reakcji wewnątrzcząsteczkowych.

Istnieje kilka ważnych powodów uzasadniających rozwijanie badań mających na celu opracowanie nowych, prostych, skutecznych i powtarzalnych metody dojścia do enancjomerycznie czystych pochodnych fosfin z centrum C-chiralności ulokowanym w bezpośrednim sąsiedztwie atomu fosforu. Na pierwszym miejscu należy wymienić zapotrzebowanie na nowe katalizatory do zastosowania w syntezie asymetrycznej zarówno w roli organokatalizatorów jak i ligandów metali na różnych stopniach utlenienia. Do tego dochodzą rozpoznane już dawno temu różnorodności biologiczne wielu związków fosforoorganicznych otwierające szerokie możliwości ich wykorzystania do celów zarówno chemii medycznej, agrochemii, chemii materiałowej, etc.. Mając na uwadze te fakty oraz doświadczenie wynikające z tradycji tematycznych badań realizowanych w zespole lubelskim wcześniej przez prof. M. Pietrusiewicza, a obecnie przez dr hab. M. Stankevica należy uznać wybór tematu rozprawy za atrakcyjny, aktualny i wielce uzasadniony wieloletnim doświadczeniem tej grupy.

Metodologia pracy zastosowana przez Doktorantkę była przejrzysta i odpowiadała celom, które powinny zostać osiągnięte. W pierwszym etapie pochodne fosfin poddawano reakcji deprotonowania z użyciem zasad organicznych i no ogół były to komercyjnie dostępne związki litoorganiczne, takie jak *n*-butylolit, *sec*-butylolit lub *tert*-butylolit. Następnie, otrzymywany in situ karboanion poddawano reakcji z odczynnikiem nukleofilowym i analizowano struktury uzyskiwanych produktów substytucji nukleofilowej (elektrofile C_{sp^3}) lub addycji nukleofilowej (elektrofile C_{sp^2}). Jako odczynnik elektrofilowy wykorzystywano w szerokim zakresie także tlenek etylenu uzyskując produkty β -hydroksyetylowania. Opierając się na opisach literaturowych, asymetryczne wersje takich reakcji desymetryzacji prowadzono w obecności (+)-sparteiny dodawanej w ilości równomolowej. W przypadku pochodnych monofosfin, udało się z powodzeniem przeprowadzić zarówno siarczki jak i borany w racemiczne produkty funkcjonalizowane nowym fragmentem alkilowym w pozycji α -C.

W moim przekonaniu najciekawszy fragment zrealizowanych z powodzeniem badań stanowią reakcje podwójnej substytucji nukleofilowej przeprowadzone z boranami pochodnymi zarówno mono- jak i difosfin. Doktorantka opracowała w ten sposób nowy, oryginalny i preparatywnie użyteczny sposób syntezy mało znanych dotychczas cykloalkilo fosfin oraz cykloalkilo difosfin. Z punktu widzenia mechanizmów reakcji są to bardzo ciekawe ustalenia, które ilustrują na przykładzie nowych reakcji konkurencję procesów cyklizacji oraz dimeryzacji, w których długość łańcucha alifatycznego określa typ powstającego produktu. Przykładowo, ten problem jest bardzo dobrze zilustrowany na Schemacie 4 (str. 52), gdzie w zależności od długości łańcucha ω -halo alkilowego otrzymywano albo difosfinę **12** (łańcuch 3-

chloropropylowy), pochodną cykloheksanu, albo monofosfinę **13** (łańcuch 4-chloropropylowy), pochodną cyklobutanu. Ten wynik dowodzi, że opracowana metoda nie nadaje się do syntezy monofosfin z naprężonym podstawnikiem cyklopropylowym. Wysoko oceniam także opracowaną przez doktorantkę metodę dojścia do cykloalkilo fosfin pochodnych P-siarczków. W tych reakcjach zastosowano dwuetapową procedurę, w której najpierw alkilowano siarczek (metylo)difenylofosfiny z użyciem α,ω -dihaloalkanów, a następnie poddawano cyklizacji otrzymany produkt z atomem chloru w pozycji ω . W przypadku disiarczków difosfin zawierających dwie grupy fenylowe, Doktorantka ustaliła, że sekwencja deprotonowanie/alkilowanie może być dobrze zrealizowana tylko w przypadku pochodnych z nieparzystą liczbą atomów węgla. Ta zaskakująca zależność była badana przy wykorzystaniu metod obliczeniowych, ale uzyskane wyniki nie wydają się dawać jednoznacznej odpowiedzi co do przyczyny tego nieoczekiwanego zjawiska. Prawdopodobnie, chodzi o problemy reaktywności wynikające ze zróżnicowanej rozpuszczalności difosfin w stosowanym medium reakcyjnym.

O ile zbadane w szerokim zakresie desymetryzacje P-siarczków jak i P-boranów prowadzące do racemicznych produktów α -podstawienia można uznać za duży sukces Doktorantki, to liczne eksperymenty asymetrycznej desymetryzacji w obecności (+)-sparteiny nie przyniosły żadnych wyników o praktycznej, preparatywnej wartości. Najwyższy nadmiar enancjomeryczny w przypadku P-boranu wynosił 10 %ee, a w przypadku P-siarczku było to 11 %ee. Ten fragment badań okazał się wyjątkowo trudny do systematycznych badań, między innymi z tego powodu, że wiele produktów desymetryzacji, szczególnie w przypadku difosfin, okazało się nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach stosowanych w chromatografii HPLC. Dotyczyło to także produktów otrzymywanych w końcowej fazie prac eksperymentalnych z disiarczkami difosfin zawierających grupy aryłowe inne niż fenylowa; była to zarówno grupa toliłowa jak i anizylowa. Prowadząc badania z tymi difosfinami, Doktorantka ustaliła, że przeprowadzenie desymetryzacji takich substratów zależy zarówno od typu grupy aryłowej jak i od długości łącznika alifatycznego.

W podsumowaniu omówienia osiągnięć badawczych Doktorantki pragnę stwierdzić, że wykonała ona obszerny, prawidłowo zaplanowany cykl badań eksperymentalnych i uzyskała szereg wartościowych wyników wzbogacających wiedzę o reaktywności P-siarczków oraz P-boranów trzeciorzędowych fosfin, a w szczególności o metodach przeprowadzania ich w reaktywne karboaniony i dalszych reakcjach z różnorodnymi odczynnikami elektrofilowymi.

Rozprawa została przygotowana w klasycznej formie i stanowi obszerne opracowanie przedstawione na 205 stronach wydruku komputerowego. Składa się na nie 8 rozdziałów, w tym 3 główne, dość dobrze zrównoważone pod względem objętości, które dotyczą 'Części literaturowej' (38 stron), 'Badań

własnych' (50 stron) oraz 'Części eksperymentalnej' (98 stron). Wszystkie zostały przygotowane starannie i są wzbogacone o przejrzyste Schematy oraz Tabele niezbędne dla właściwej analizy ponadprzeciętnie obszernego materiału eksperymentalnego. Opisy uzyskanych produktów są wystarczające dla potwierdzenia ich struktury, chociaż byłoby lepiej, gdyby czystość opisywanych produktów, chociażby w odniesieniu do najważniejszych, nowych związków, została potwierdzona wynikami analizy elementarnej. Zarejestrowane widma HRMS potwierdzają wprawdzie wzór cząsteczkowy, ale nie są dowodem czystości analitycznej opisywanej próbki. Niestety, w ostatnim czasie obserwuję coraz powszechniejsze odchodzenie od posługiwania się metodą analizy spaleniowej w polskich laboratoriach. Inny brak, na który wskazuję przy ocenie części eksperymentalnej dotyczy braku temperatur topnienia, które powinny być zawsze wykonane dla substancji organicznych wydzielanych w postaci ciała stałego. Doktorantka nie podaje także żadnych informacji o próbach krystalizacji i dotyczy to takich związków, jak np. **78b**, **79b**, **78c** i wiele innych.

Tekst rozprawy został napisany dobrym, zrozumiałym językiem i daje się dobrze czytać jako tekst opisujący problemy chemii organicznej. Niemniej znalazłem w nim kilka miejsc, które wymagają korekty językowej lub/oraz dodatkowych wyjaśnień, np.

- 1) Str. 13: Schemat 5: według podanego wzoru produktu *erythro-45*, substratem tej reakcji powinien być tlenek (etylo)difenylofosfiny (a nie (difenylo)metylofosfiny).
- 2) Str. 16: 'Grupa badawcza Warrena przedstawili reakcję' powinno być : 'Grupa badawcza Warrena przedstawiła reakcję'.
- 3) Str. 16: '.. prowadząc do odpowiedniego produktu **74** ..' powinno być: '.. prowadząc po benzoilowaniu za pomocą PhCOCl do odpowiedniego estru **74** ..'
- 4) Str. 17: '.. ulegały reakcji deptonowania ...', powinno być '.. ulegały reakcji deprotonowania ...'
- 5) Str. 24: a) '.. wniosło wprowadzenie ...', powinno być '.. wniosło wprowadzenie'; b) '.... prochiralne grupe metylowe.', powinno być '... prochiralne grupy metylowe.'
- 6) Str. 27: '.... uzyskanie boranów β -aminofosfin.', chyba, powinno być '..... uzyskanie optycznie czynnych boranów β -aminofosfin.'
- 7) Str. 63: '... do wynegerowanego anionu', powinno być '.. wygenerowanego anionu ...'
- 8) Str. 69, Schemat 7: w związkach przejściowych IV i V atom krzemu powinien być połączony z atomem tlenu tworząc eter sililowy $-\text{OSiMe}_3$ który po desililowaniu daje alkohol **50**.

- 9) Str. 82: określenie 'Próby przyłączenia różnych halogenków ...' jest nieprawidłowe, gdyż halogenki były stosowane w reakcjach substytucji, a nie addycji !
- 10) Str. 89: określenie '... w przypadku reakcji anionu z ketonami otrzymywałam wyłącznie produkty monopodstawienia ...' jest podobnie niepoprawne, gdyż ketony reagują z karboanionami dając produkty addycji (a nie podstawienia !).
- 11) Str. 94: Rysunek 3 pokazuje oddziaływanie cząsteczek difosfiny poprzez atomy tlenu, a w tekście, tuż nad tym rysunkiem, sugeruje się oddziaływanie atomów fosforu. Co jest prawidłowe ?
- 12) Str. 101: 'Reakcje α -deprotonowani-alkilowania ...', powinno być 'Reakcje α -deprotonowania-alkilowania ...'

Kilka krytycznych uwag dotyczących części eksperymentalnej sformułowałam już wcześniej i oczekuję na nie także odpowiedzi w trakcie publicznej obrony.

Przedstawione uwagi krytyczne nie obniżają mojej dobrej oceny rozprawy doktorskiej Pani mgr Eweliny Buczak. Najważniejsze osiągnięcie, które wyróżniłem w tekście recenzji, czyli opracowanie nowej metody syntezy pochodnych racemicznych fosfin z grupami cykloalifatycznymi, zostało już opublikowane w prestiżowym *J. Org. Chem.* (2017). Ponadto, w trakcie przygotowywania rozprawy, Doktorantka prezentowała aktywnie swoje wyniki na konferencjach krajowych (3 komunikaty ustne i 3 komunikaty posterowe) oraz międzynarodowych (1 komunikat ustny, 6 komunikatów posterowych

W podsumowaniu stwierdzam, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki posiadają znaczną wartość naukową i wnoszą nowe, wartościowe ustalenia do obszaru chemii hetero atomowej, a w ogólniejszym znaczeniu do nowoczesnej syntezy organicznej dotyczącej obszaru chemii związków fosforoorganicznych. To stwierdzenie podtrzymuję pomimo niepowodzenia w realizacji ambitnego zamiaru opracowania asymetrycznej wersji reakcji desymetryzacji trzeciorzędowych fosfin. Złożona przez Doktorantkę rozprawa doktorska spełnia w całości wymagania stawiane opracowaniom naukowym, które mogą być podstawą przyznania stopnia doktora w zakresie nauk chemicznych.

Po zapoznaniu się z rozprawą złożoną przez Panią mgr Ewelinę Buczak oraz jej osiągnięciami publikacyjnymi, uważam, że zostały w całości spełnione wymagania formalne oraz obyczajowe stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora w zakresie nauk chemicznych, w dyscyplinie chemia organiczna. W oparciu o takie stwierdzenie, zwracam się do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w jej przewodzie doktorskim.

KIEROWNIK
KATEDRY CHEMII ORGANICZNEJ
INSTYTUT WANEJ 11

prof. zw. dr hab. Grzegorz Młostek