



POLITECHNIKA GDAŃSKA

Gdańsk 20.08.2018.

Prof. dr hab. inż. Dariusz Witt
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska
Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk
tel: 58 347 1851
e-mail: dariusz.witt@pg.edu.pl

Recenzja

*rozprawy doktorskiej mgr Eweliny Buczak
pt.: „Synteza C-chiralnych pochodnych fosfin oraz difosfin na drodze desymetryzacji grup
metylenowych”*

Promotor: Dr hab. Marek Stankevič, prof. nadzw. UMCS

Oceniana praca doktorska została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej pod kierunkiem dr hab. Marka Stankeviča, prof. nadzw. UMCS. Przeprowadzone badania były finansowane w ramach grantu NCN SONATA-BIS 2 2012/07/E/ST5/00544, którego Doktorantka była wykonawcą.

Tematyka podjęta przez Doktorantkę jest bardzo interesująca i posiada ogromny potencjał naukowy i aplikacyjny. Powszechnie wiadomo, że fosfiny są niezbędnym składnikiem nowoczesnych transformacji obejmujących sprzęganie Suzukiego, Stille’a, Negishiego, Buchwalda, czy Sonogashiry. Natomiast chiralne fosfiny są powszechnie stosowane do indukcji asymetrycznej w reakcjach uwodornienia dehydroaminokwasów i enamin, addycji Michaela dietylocynku do alfa-beta-nienasyconych ketonów, kondensacji aldolowej, czy reakcji enancjoselektywnego allilowania. Wymienione przeze mnie przykłady jedynie uzmysłwiają jak ważne jest opracowanie dogodnej metody otrzymywania chiralnych fosfin.

Na dysertację doktorską składa się oryginalna publikacja doświadczalna, opublikowana w formie artykułu pełno tekstowego w *Journal of Organic Chemistry* (IF = 4.849, Q1) oraz komunikaty na 6 konferencjach krajowych oraz 7 międzynarodowych.

Strona redakcyjna opracowania doktorskiego jest dobra. Dorobek naukowy poprzedza spis treści, wstęp, cel pracy, wprowadzenie literaturowe, badania własne, podsumowanie,

część eksperymentalną, wykaz skrótów oraz spis literatury. Jest to klasyczny układ, który gwarantuje efektywną prezentację uzyskanych wyników badań.

Po krótkim wstępie oraz przedstawieniu celów rozprawy, Doktorantka zaprezentowała literaturowe wprowadzenie obejmujące desymetryzację związków fosforoorganicznych oraz syntezę chiralnych pochodnych fosfin. Literaturowe przykłady desymetryzacji opierały się na oderwaniu protonu w pozycji alfa trzeciorzędowych tlenków, siarczków i boranów fosfin oraz fosfonianów, a następnie reakcję z szeregiem elektrofilów. Autorka umiejętnie przeprowadziła dyskusję prezentowanych badań literaturowych. Zabrakło jedynie trochę więcej informacji na temat stereochemicznego przebiegu omawianych reakcji, czego należało się spodziewać biorąc pod uwagę planowane otrzymywanie C-chiralnych pochodnych fosfin. Autorka wykazała się swobodą oraz dogłębną znajomością poruszanej problematyki chemicznej i związanego z tym piśmiennictwa. W kolejnym rozdziale Doktorantka zaprezentowała stan wiedzy dotyczący otrzymywania chiralnych pochodnych fosfin. Na pierwszy rzut oka wydaje się, że rozdział ten nie jest bezpośrednio związany z otrzymywaniem C-chiralnych fosfin. Natomiast po zapoznaniu się z jego zawartością można zauważyć, że prezentowana metodologia indukcji asymetrycznej stanowiła inspirację do otrzymywania chiralnych pochodnych fosfin posiadających asymetryczny węgiel.

Głównym celem rozprawy doktorskiej była synteza C-chiralnych pochodnych fosfin przy pomocy funkcjonalizacji w pozycji alfa trzeciorzędowych tlenków, siarczków, boranów fosfin oraz pochodnych difosfin o zmiennej długości łańcucha łączącego grupy fosfinowe.

Doktorantka rozpoczęła badania od optymalizacji reakcji siarczku difenylometylofosfiny (Tabela 1 str 50) z szeregiem elektrofilów. Transformacja z założenia prowadziła do mieszaniny racemicznej i miała jedynie za zadanie ustalenie zakresu i ograniczeń reaktywności generowanego anionu z użytego siarczku trzeciorzędowej fosfiny. Z pośród prezentowanych wyników w Tabeli 1, zagadką dla mnie jest brak reakcji z 1-bromo-2-chloroetanem oraz 1-bromo-3-chloropropanem. Jest to dziwne zważywszy na wysokie wydajności w reakcji z bromkiem etylu czy 1-bromo-5-chloropentanem. Czy Doktorantka ma jakieś racjonalne wyjaśnienie? W kolejnym etapie badań Pani Ewelina przeprowadziła analogiczną transformację wobec (+)-sparteiny. Niestety uzyskane nadmiary enancjomeryczne były bardzo niskie (1-17%). Na tym etapie badań zabrakło kontrolnego eksperymentu polegającego na reakcji enancjomeru np. związku **3c** (wyizolowanego przy pomocy HPLC - chiralna kolumna) z układem $s\text{-BuLi}/(+)\text{-sparteina}$ i ponownego określenia nadmiaru enancjomerycznego. Odnoszę wrażenie, że oderwanie protonu z pozycji alfa oraz mezomeryczna stabilizacja powstałego anionu może prowadzić do racemizacji. Z tego

powodu wydaje się raczej, że chiralny węgiel nie powinien być w pozycji alfa. Bardzo łatwo można to osiągnąć używając optycznie czynny tlenek propylenu w warunkach opracowanych dla Tabeli 1. Dodatkową zaletą takiej strategii jest powszechna dostępność chiralnych oksiranów z reakcji Sharpless'a.

Analogiczne transformacje dla boranu difenylodifosfiny wobec $s\text{-BuLi}/(+)\text{sparteina}$ z szeregiem elektrofilów prowadziły do produktów o bardzo niskim nadmiarze enancjomerycznym (0-10%). Niestety użycie innych pochodnych alkilodifosfin nie poprawiło uzyskiwanych nadmiarów enancjomerycznych ale umożliwiły natomiast poznanie zakresu i ograniczeń funkcjonalizacji pozycji alfa w tych związkach.

Czytając rozprawę doktorską muszę przyznać, że najbardziej podobał mi się rozdział dotyczący alfa-deprotonowania pochodnych omega-haloalkilodifosfin oraz ich wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja na drodze substytucji nukleofilowej. Szkoda, że w rozprawie nie znalazłem przykładu z chiralnym atomem fosforu (prezentowany był w publikacji). Wyjątkowy przebieg miała reakcja cyklizacji prowadząca do związku **12** (Tabela 5 i Schemat 4). Czy mogłaby Pani wyjaśnić rażące różnice w wydajnościach (47% względem 19%)? Co ciekawe dla związku **8** wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja przebiegała z wydajnością 44 i 64%. Czy to prosta konsekwencja użycia odmiennej zasady promującej proces cyklizacji? Dodatkowo czy mogłaby Pani zadeklarować czy związek **12** jest izomerem *cis* czy *trans*? Cyklizacja boranów trzeciorzędowych fosfin (Tabela 7) prowadzi do utworzenia 5, 6, i 7 członowych pierścieni węglowych zgodnie z regułą Baldwin'a. Analogicznie cyklizacja siarczków fosfin prowadziła do utworzenia pierścieni od 4 do 7 węgli (Tabela 9). Natomiast selekcja substratów **16d** czy **16e** do cyklizacji boranów nie jest uzasadniona. Obecność wiązania podwójnego o kształcie *E* czy pierścienia benzenowego uniemożliwia wewnątrzcząsteczkową cyklizację. Interesuje mnie również czy można ustalić które izomery geometryczne *Z* czy *E* tworzą się dla związków **22** i **23**?

Kolejnym etapem badań prowadzonych przez Doktorantkę była funkcjonalizacja pozycji alfa, jednej lub dwóch, w disiarczach difosfin posiadających łańcuch węglowy od 3 do 7 węgli pomiędzy grupami tiofosforylowymi. Pomimo braku indukcji asymetrycznej Pani Ewelina wykazała szeroki zakres możliwości funkcjonalizacji pozycji alfa prowadzącej do symetrycznie i niesymetrycznie podstawionych produktów. Kontrola stopnia podstawienia oraz jego rodzaju była możliwa dzięki żmudnej pracy eksperymentalnej prowadzącej do optymalnych warunków zapewniających kontrolę przebiegu reakcji. Wyjaśnienia wymagają dwa eksperymenty 1 i 6 z Tabeli 27. Z podanych danych wynika, że do alkilowania disiarczki difosfiny użyto 1.5 ekw. $n\text{-BuLi}$ (lub $s\text{-BuLi}$) oraz 1.5 ekw. MeI . W takim przypadku

wydajność produktu dipodstawienia nie powinna być wyższa niż 50%. Obserwowane wydajności to 72% (pozycja 1) oraz 73% (pozycja 6). Z jakiego powodu obserwuje się taką rozbieżność?

W rozprawie można znaleźć przykłady podwójnego alkiłowania pochodnych trzeciorzędowych fosfin (produkt 4), czy w związku z tym Doktorantka rozważała generowanie czwartorzędowego chiralnego atomu węgla w pozycji alfa? Taka strategia gwarantowałaby stabilność chiralną otrzymanych związków w warunkach zasadowych.

Wypełniając obowiązki i korzystając z przywileju recenzenta pragnę wspomnieć poniżej o pewnych nieścisłościach o charakterze redakcyjno-korektorskim jakie zanotowałem w trakcie lektury rozprawy doktorskiej:

- 1) Str. 13 Schemat 6 oba wzory to enancjomery tego samego izomeru *anti*
- 2) Str. 15 wzory związków 66-67 oraz 68-69 przedstawiają izomery geometryczne *E* a nie *cis*
- 3) Str. 17 pod schematem 13, niepoprawna numeracja związków, 77 powinno być 79, 78-81 powinno być 80-83
- 4) Str. 29, produkt 180 otrzymuje się w wyniku silylowania a nie alkiłowania, po za tym autorzy wprowadzali grupę formylową poprzez reakcję z DMF a nie z „dimetyloformaldehydem”.
- 5) Str. 34 schemat 40 powinien być MeLi a nie MeI (w tekście jest poprawnie)
- 6) Str. 40 schemat 49 oraz Tabela na str 41, niepoprawna numeracja związków
- 7) Str. 67 Tabela 12, niepoprawna numeracja produktów w opisie tabeli
- 8) Str. 69 Schemat 7, nie powinno być atomu węgla pomiędzy Si i O we wzorach IV i V
- 9) Str. 92 Tabela 28, podstawniki R dla związków 91c, 91d, 92f i 92g są niepoprawne
- 10) Dla wszystkich HRMS pominięto H⁺ we wzorach sumarycznych, same wyniki są poprawne

Przedstawione powyżej uwagi dotyczące pewnych nieścisłości o charakterze redakcyjno-korektorskim nie mają wpływu na pozytywną całościową ocenę rozprawy. Jej lektura dowodzi, że postawione cele syntetyczne zostały w znaczącym stopniu zrealizowane a Doktorantka jest chemikiem-organikiem zdolnym do rozwiązywania istotnych zadań obejmujących planowanie i wykonanie złożonych transformacji chemicznych. W świetle tej oceny stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia wymogi art. 13 ust.1 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym stawiane pracom doktorskim i wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej o dopuszczenie Pani mgr Eweliny Buczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.