



Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska, prof. uczelni
Wydział Chemiczny
Politechniki Wroclawskiej
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50 370 Wrocław
tel. 71 320 2410
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl

Wrocław, 10 marca 2023 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Pawła Woźnickiego,
zatytułowanej „A combination of C-P cross-coupling between >P(O)H compounds and
cycloalkenyl electrophiles, and asymmetric conjugate addition as a source of chiral 1,2-
functionalized cyclohexanes for applications in organic synthesis”,
wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie
pod kierunkiem dr. hab. inż. Marka Stankeviča, prof. uczelni**

Związki organiczne zawierające fosfor wyróżniają się różnorodnością tworzonych struktur, w których ten heteroatom może przyjmować różne stopnie utlenienia i liczby koordynacji, a w przypadku odpowiedniego podstawienia - stanowić centrum stereogeniczne. Mimo że za rozwijanie zastosowań tych połączeń w syntezie Georg Wittig i Herbert Brown otrzymali w 1979 roku nagrodę Nobla z chemii, a wielu chemików organiczów sięga na przykład po fosfiny, używając ich jako dogodnych reagentów lub ligandów, ich znaczenie wydaje się stosunkowo mało doceniane. Grupa badawcza w Katedrze Chemii Organicznej i Krystalochemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, której liderem jest promotor recenzowanej rozprawy doktorskiej, dr hab. inż. Marek Stankevič, prof. uczelni, cieszy się zasłużonym autorytetem w tej dziedzinie. Tematyka pracy doktorska mgr. Pawła Woźnickiego mieści się w głównym nurcie badawczym zespołu, a prowadzone przez niego prace ukierunkowane były na syntezę nowych, chiralnych układów fosfoorganicznych zawierających pierścienie cykloalkanowy o możliwym zastosowaniu w syntezie asymetrycznej. Badania te realizowane były w ramach projektu Ministerstwa Edukacji i Nauki „Diamentowy Grant”.

Przedstawiona do recenzji dysertacja ma postać jednolitego tekstu napisanego w języku angielskim, liczącego blisko 200 stron. Jego układ jest tradycyjny, zachowuje trzy zasadnicze moduły: wstęp literaturowy, opis i dyskusję badań własnych i część eksperymentalną.

Doktorant rozpoczyna od zwięzłego wprowadzenia czytelnika w podstawowe zagadnienia syntezy asymetrycznej, co stanowi świetne przygotowanie do przedstawienia celu rozprawy. Systematyczna eksploracja dróg syntetycznych prowadzących do czystych enancjomerycznie 1,2-podstawionych cykloalkanów, które mogłyby pełnić rolę ligandów (P,X)-donorowych lub organokatalizatorów (bądź ich prekursorów) stanowiła zadanie w pełni uzasadnione i ambitne zarazem. Zasadniczymi etapami, wymagającymi zbadania możliwości zastosowania dla substratów 1-halocykloalkenowych (lub odpowiednich estrów), miały być katalityczne sprzężanie z tlenkami drugorzędowych fosfin oraz stereoselektywna addycja nukleofili do powstałych pochodnych olefin.

Bardzo obszerny i szczegółowy przegląd literatury rozpoczyna się prezentacją zastosowań chiralnych, czystych enancjomerycznie ligandów fosfinowych zawierających 1,2-podstawiony cykloalkilowy szkielet w syntezie asymetrycznej, po której następuje opis metod syntezy takich układów. Widoczna jest dobra znajomość tych zagadnień przez Doktoranta, swobodnie poruszającego się w przedstawianej tematyce. Warto podkreślić, że jest to krytyczne ujęcie problemu, Autor nie ograniczył się do wymieniania kolejnych przykładów, ale także opatrzył je własnymi komentarzami. Nieco mniej miejsca (ze względu na mniejszą ilość publikacji źródłowych) poświęcone zostało reakjom sprzężania. Wstęp stanowi blisko połowę objętości pracy, co wykracza poza typowe proporcje. Można przypuszczać, że planowany rozmiar dysertacji był większy niż uzyskany efekt końcowy. Może trochę dziwić, że Autor nie wykorzystał tego materiału do napisania pracy przeglądowej, która wzbogaciłaby jego dorobek publikacyjny. Niewykluczone, że taki artykuł (być może więcej niż jeden) jest w przygotowaniu.

Opis badań własnych składa się z dwóch zasadniczych części. W pierwszej z nich mgr Paweł Woźnicki przedstawia wyniki prac nad sprzężaniem C-P halegenocykloalkenów z tlenkami drugorzędowych fosfin z wykorzystaniem katalizatorów miedziowych. Poznajemy sposób dojścia do optymalnych warunków reakcji – kluczowe okazało się zaobserwowanie wymiany halogenu – oraz jej zakres stosowalności. Autor wykazał, że można rozszerzyć go również na bromoalkeny liniowe oraz bromoareny. Badania kinetyczne pozwoliły na zaproponowanie mechanizmu reakcji. Ta część projektu została zrealizowana w stu procentach, sądzę, że trudno byłoby jeszcze cokolwiek do niej dodać.

Mniej skuteczne okazało się podejście do drugiego etapu zaplanowanej syntezy. Używając otrzymanego wcześniej tlenku cyloheksenylo-difenylofosfiny Doktorant testował różne nukleofile i układy katalityczne. Produkt sprzężonej addycji powstawał jedynie w przypadku użycia tlenku difenylofosfiny, jednak nie udało się przeprowadzić tej reakcji w wersji stereoselektywnej.

Zastosowanie innych nukleofili nie pozwoliło otrzymać pożądaných połączeń (powstały za to inne: produkt izomeryzacji czy homosprzęgania). Autor podejmował kolejne, racjonalne próby rozwiązania problemów syntetycznych, zaproponował ich wyjaśnienie na gruncie mechanizmów obserwowanych przekształceń. Po stwierdzeniu, że szansę na pozytywny wynik może dać użycie bromku allilomagnezowego, okazało się, że reakcja jest niestereoselektywna, prowadząc do nierozdzielonej mieszaniny diastereomerów. Podobnym efektem zakończyło się użycie katalizatora niklowego. Z czego wynikało niepowodzenie tej części projektu? Na pewno nie zabrakło umiejętności syntetycznych, widać je wyraźnie w tych eksperymentach, które zakończyły się sukcesem. Wyznaczone cele nie wydawały się nieosiągalne, być może zabrakło czasu na przeprowadzenie dodatkowych testów. Można przypuszczać, że fakt, że praca wykonywana była w ramach grantu, z jednej strony dawał komfort pracy (brak ograniczeń finansowych), z drugiej jednak uniemożliwiał istotną zmianę tematyki czy szerszą eksplorację wątków pobocznych. Nie należy też zapominać, że znaczna część realizacji doktoratu przypadła na okres pandemii, co na pewno wiązało się z różnego rodzaju utrudnieniami.

Część eksperymentalna zawiera opis procedur syntetycznych oraz porządną charakterystykę spektralną otrzymanych połączeń (^1H , ^{13}C i ^{31}P NMR, MS; brak pomiarów widm w podczerwieni, które mogłyby stanowić cenne uzupełnienie). Lekturę tej części ułatwiłoby zamieszczenie rysunków przedstawiających struktury poszczególnych związków. Do pracy nie zostały załączone zmierzone widma, być może ze względu na i tak znaczne rozmiary manuskryptu.

Spis skrótów, nietypowo, znalazł się w końcowej części rozprawy. Kolejność jest zasadniczo alfabetyczna, choć zdarzają się jej naruszenia. Zamykający pracę spis cytowanej literatury liczy około 300 pozycji, z których większość to prace najnowsze, opublikowane w ostatnich 25 latach. Zwłaszcza we wprowadzeniu sięgnął jednak Autor także do prac klasycznych. Poszczególne pozycje są poprawnie opisane, zabrakło nieco konsekwencji w stosowaniu podpunktów w odnośnikach złożonych.

Rozprawa została napisana bardzo dobrą techniczną angielszczyzną, trudno znaleźć jakiegokolwiek błędne sformułowania, takie jak „...which may be act as...” (str. 118) czy „the most optimal conditions” (wystarczyłoby samo „optimal”, str. 140). Nieliczne są też literówki (np. „it is woth noting”, str. 140) czy błędy w numeracji (Tabela 5 zamiast 2 na str. 102, związek **7k** zamiast **7m** w tekście na stronie 110) – to duża sztuka w przypadku 200-stronicowego tekstu. Strona edytorska i graficzna pracy jest jej mocną stroną, liczne schematy i rysunki (łącznie prawie 200) są przygotowane starannie (może warto było odważniej użyć koloru) i ułatwiają śledzenie tekstu. I w tym przypadku trudno dopatrzeć się błędów (zauważyłam np. niewłaściwie narysowany związek (*S,S*)-**L34** w Schemacie 64, str. 56). Nieco mylący jest Schemat 33, sugerujący przekształcenie

związku **7a** w **35**. Brak podpisów wynika z przyjętej konwencji, wszystkie istotne informacje zawarte są w tekście.

Podczas lektury rozprawy nasunęło mi się kilka komentarzy i pytań:

1) Szkoda, że zabrakło miejsca na omówienie syntezy substratów halocykloalkenowych. Oczywiście związki są znane, podobnie jak sama procedura (którą można znaleźć w części eksperymentalnej), jednak reakcja ta jest nieoczywista i warta choć wzmianki.

2) Zastanawia brak prób optymalizacji reakcji sprzężenia C-P katalizowanej związkami niklu, które Autor zarzucił na rzecz katalizatorów miedziowych. Znając efekt końcowy można stwierdzić, że był to wybór trafny, jednak trudno było to przewidzieć na tym etapie.

3) W kilku przypadkach Autor otrzymał chiralne produkty, ale nie znalazłam komentarza dotyczącego ewentualnego nadmiaru enancjomerycznego i konfiguracji absolutnej. Dotyczy to chociażby związków **31** (Schemat 26, str. 124), **32-34** (Schemat 28, str. 125), **34/42** (Schemat 29, str. 129; w tym przypadku wydajność jest niska). Czy było to sprawdzane?

4) Zastanawiałam się nad tym, czy nie byłaby możliwa zmiana sekwencji dwóch podstawowych badanych reakcji, tzn. najpierw wprowadzenie różnorodnych nukleofili w reakcji z halogenocykloalkenami, a następnie sprzężenie C-P. Czy Autor rozważał taką możliwość?

Mimo niezrealizowania wszystkich postawionych celów badawczych, pracę oceniam pozytywnie. Mgr Paweł Woźnicki otrzymał i scharakteryzował ok. 65 związków, z czego połowę po raz pierwszy. Przeprowadził ponadto wiele eksperymentów, optymalizując warunki syntez oraz testując różnorodne nukleofile w reakcji sprzężonej addycji do cykloalkenyłowych pochodnych fosfin. Warto podkreślić dodatkowe wyzwanie eksperymentalne, jakim była konieczność pracy w aparaturze Schlenka, z bezwodnymi rozpuszczalnikami, wynikająca z niestabilności części związków. Doktorant wykazał się bardzo dobrym opanowaniem procedur eksperymentalnych chemii organicznej i technik analitycznych pozwalających zidentyfikować i scharakteryzować wyizolowane produkty.

Badania katalizowanego związkami miedzi sprzężenia 1-bromocykloalkenów i bromoarenów z tlenkami drugorzędowych fosfin zostały opublikowane w 2021 roku w *European Journal of Organic Chemistry*. Warto zauważyć, że mgr Paweł Woźnicki jest współautorem trzech innych artykułów w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (w tym jeszcze w okresie studiów) w *Journal of Organic Chemistry*, *RSC Advances* i *Arkivoc*. Na tym etapie kariery naukowej ma zatem dobry dorobek publikacyjny, choć na pewno byłby bardziej okazały, gdyby udało się zrealizować wszystkie cele postawione podczas rozpoczynania pracy doktorskiej.

Podsumowując, z treści rozprawy wynika, że Doktorant wykazał się wiedzą teoretyczną i praktyczną z zakresu chemii organicznej, umiejętnością planowania i realizacji eksperymentów, interpretacji ich wyników, wyciągania wniosków. Stwierdzam zatem, że spełnione zostały wymagania stawiane tego typu opracowaniom określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) i stawiam wniosek o dopuszczenie mgr. Pawła Woźnickiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, reading "E. Wojszczyński". The signature is written in a cursive style with a long, sweeping tail on the final letter.