

dr hab. inż. Sebastian Demkowicz, prof. Uczelni  
80-233 Gdańsk, ul. Gabriela Narutowicza 11/12

☎: 58 347 16 00

✉: sebastian.demkowicz@pg.edu.pl

Gdańsk, 13.03.2023 r.

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgra Pawła Woźnickiego

pt.: „*A combination of C-P cross-coupling between  $\gamma$ 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 pod kierunkiem dra hab. inż. Marka Stankeviča

Jednym z kluczowych wyzwań współczesnej chemii organicznej jak również przemysłu farmaceutycznego w Polsce i na świecie, jest opracowywanie nowych, wydajnych oraz ekologicznych metod syntez związków organicznych, charakteryzujących się wysokim stopniem czystości optycznej. Jak powszechnie wiadomo, wiele z dostępnych na rynku leków stosowanych w terapii różnorodnych chorób (w tym chorób cywilizacyjnych), zawiera substancje czynne (API) mogące występować w odmianach enancjomerycznych czy też diastereoizomerycznych. Wspomniane stereoizomery wykazują najczęściej odmienne działanie terapeutyczne, niejednokrotnie jedna z form takiego związku wykazuje działanie toksyczne czy karcinogenne. Jednym z takich przykładów jest *Talidomid*, lek stosowany w latach 60-tych będący mieszaniną racemiczną składającą się z enancjomerów, które charakteryzowały się odmiennym działaniem. Jeden stereoizomer był eutomerem, zaś drugi distomerem działającym teratogennie na płód. Stosowanie tego leku prowadziło do wielu poważnych incydentów medycznych, deformacji płodów oraz było przyczyną występowania szeregu niepełnosprawności i upośledzeń. Niniejszy przykład obrazuje jak ważne i istotne jest określanie orientacji przestrzennej cząsteczek oraz monitorowanie powstających produktów reakcji w procesie syntezy API w laboratoriach czy też w reaktorach przemysłowych. Równie istotne jest także odpowiednie zaprojektowanie syntez, w sposób umożliwiający otrzymywanie produktów o ściśle zdefiniowanych centrach chiralnych, wykazujących tym samym wysoki stopień czystości optycznej. Jednym ze sposobów jest wykorzystanie tzw. syntezy stereoselektywnej polegającej na selektywnej transformacji prochiralnego substratu do enancjomerycznie wzbogaconego chiralnego produktu. W tym przypadku otrzymywanie określonego stereoizomeru zachodzi w wyniku indukcji stereochemicznej, dzięki obecności w układzie reagentów (w substracie, reagentach, katalizatorze czy też w rozpuszczalniku) odpowiednich, ściśle zdefiniowanych centrów asymetrii. Fragment chiralny może być wprowadzony do struktury substratu jako chiralny odczynnik pomocniczy lub być obecny w katalizatorze tworzącym chiralny stan pośredni. Innym

sposobem otrzymywania związków czystych optycznie jest stosowanie katalizy asymetrycznej/stereoselektywnej, do której zaliczana jest kataliza metalami, organokataliza czy też biokataliza. Zaletą wykorzystania katalizy asymetrycznej jest stosowanie niewielkiej ilości czynnika indukującego reakcję stereoselektywną, co czyni tę metodę bardziej wszechstronną i pożądaną.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgra Pawła Woźnickiego została zrealizowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej pod kierunkiem dra hab. inż. Marka Stankeviča, prof. UMCS, uznanego w środowisku naukowym specjalistę z zakresu chemii organicznej fosforu, i świetnie wpisuje się w zakres badań podstawowych obejmujących zagadnienia syntezy stereoselektywnej (w tym katalizy asymetrycznej). Rozprawa doktorska została wykonana w ramach projektu „*Diamentowy Grant 2018*” finansowanego przez Ministerstwo Edukacji i Nauki. Manuskrypt zawierający 192 strony maszynopisu, jest napisany w języku angielskim i posiada układ typowy dla prac z zakresu chemii. Jest podzielony na trzy główne rozdziały tj. *Część teoretyczna*, *Badania własne* zakończone podsumowaniem, *Część eksperymentalna*, które są poprzedzone *Wprowadzeniem* oraz zwięzłym i merytorycznie przedstawionym *Celem rozprawy*. Pracę kończy wykaz stosowanych skrótów i symboli oraz spis cytowanej literatury obejmujący 273 pozycji. Materiał doświadczalny przedstawiony w dysertacji został opublikowany w formie artykułu (w którym doktorant jest pierwszym autorem) w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o wysokim współczynniku oddziaływania tj. *European Journal of Organic Chemistry* (IF<sub>2021</sub>= 3.261).

Doktorant w części teoretycznej swojej dysertacji zapoznał czytelnika z historią odkrycia oraz z postępami w projektowaniu i syntezie ligandów metali przejściowych, głównie na bazie trójwiązalnych związków fosforoorganicznych (w tym trzeciorzędowych fosfin) i ich wykorzystania w syntezie asymetrycznej. Jest to klasa związków, która ze względu na swoje unikatowe właściwości (do których należą między innymi: wysoka zdolność do tworzenia silnych wiązań koordynacyjnych z metalami grup przejściowych, wysoka stabilność konfiguracyjna, czy też możliwość występowania centrum chiralnego na atomie fosforu), jest jedną z najważniejszych i najbardziej użytecznych w syntezie asymetrycznej, w tym również w otrzymywaniu na skalę przemysłową substancji czynnych wielu leków (API). Do jednych z najważniejszych chiralnych ligandów, zaprojektowanych w oparciu o struktury pochodnych fosfinowych należą: *BINAP* składający się z pary grup 2-difenylofosfinaftylowych połączonych w pozycjach 1 i 1', difosfinowy ligand *DuPhos* czy też ferrocenylofosfinowy ligand *Josiphos*. W części teoretycznej pracy, doktorant najwięcej uwagi poświęcił charakterystyce funkcjonalizowanych w pozycji C2 pochodnych cykloalkilofosfin ze szczególnym uwzględnieniem monocyklicznych oraz bicyklicznych bisfosfinocykloalkanów, bicyklicznych 2-(heteroarylo)cykloalkilofosfin czy też nonocyklicznych 2-(fosfino)cykloheksyloamin i ich pochodnych. Doktorant zaprezentował znane w literaturze chemicznej sposoby syntezy wyżej wymienionych ligandów z uwzględnieniem zarówno metod wykorzystujących reakcje stereoselektywne jak i te prowadzące do otrzymywania mieszanin racemicznych, jak również opisał szereg zastosowań

otrzymanych chiralnych ligandów w syntezie. Tę część dysertacji, w której doktorant w bardzo uporządkowany sposób wprowadza czytelnika w tematykę swojej rozprawy, oceniam niezwykle wysoko. Stanowi ona bogate kompendium wiedzy z zakresu podjętej tematyki badań, które w mojej opinii mogłoby być podstawą do przygotowania solidnej pracy przeglądowej! Jest ona napisana w bardzo dobrym stylu, co sprawia, że czyta się ją z dużą łatwością i przyjemnością. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż autor pracy opisując dostępne w literaturze chemicznej informacje nie ogranicza się jedynie do ich zaprezentowania, ale również podejmuje się krytycznej analizy prezentowanych treści. Świadczy to niewątpliwie nie tylko o dobrym przygotowaniu merytorycznym doktoranta czy wiedzy chemicznej, ale również o dużej dojrzałości naukowej! Ta część pracy jest również bardzo elegancko przygotowana pod względem edytorskim, zawiera bardzo solidnie przygotowane schematy reakcji i rysunki. Nieco kłopotliwy dla czytelnika może być jednak brak podpisów pod schematami reakcji, który miejscami utrudnia lekturę tekstu. Niemniej jednak po przeczytaniu kilku rozdziałów można się przekonać i zaakceptować zaproponowany przez autora styl prezentacji. W tej części pracy znalazłem jedynie nieliczne, drobne niedociągnięcia w tym: strona 9- brak odnośnika literaturowego, strona 17 (Schemat 5)- brak „H<sub>2</sub>” w schemacie reakcji uwodornienia (nad strzałką), strona 22 (schemat 13)- drobny błąd w przedstawieniu wartości nadmiaru enancjomerycznego „-55%”, Przyznam również, iż tropienie błędów w tej części pracy było niezwykle trudne, co tylko potwierdza fakt, iż manuskrypt jest bardzo solidnie przygotowany zarówno pod względem edytorskim jak i merytorycznym.

W kolejnej części pracy („*Badania własne*”) mgr Paweł Woźnicki na wstępie przedstawił główne założenia swojej rozprawy i zadania jakie zostały mu powierzone w ramach realizacji pracy doktorskiej, które dotyczyły:

- 1) opracowania procedury katalizowanego miedzią oraz niklem krzyżowego sprzężenia C-P cykloalkenyloowych odczynników elektrofilowych z drugorzędowymi tlenkami fosfin;
- 2) opracowania katalizowanej metalami asymetrycznej procedury sprzężonej addycji wybranych odczynników nukleofilowych do pochodnych cykloalkenylofosfiny;
- 3) opracowania katalizowanej metalami asymetrycznej procedury sprzężonej addycji związków magnezoorganicznych i cynkoorganicznych do pochodnych cykloalkenylofosfinowych;
- 4) rozszerzenia reakcji asymetrycznej sprzężonej addycji na acykliczne pochodne alkenylofosfiny.

W tym miejscu należy podkreślić, iż cele jakie zostały postawione doktorantowi trzeba uznać jako bardzo ambitne, biorąc pod uwagę fakt, iż efektywne przeprowadzenie tego typu reakcji nie należy do najłatwiejszych. Reakcje sprzężonej addycji zależą od szeregu parametrów, drastycznie zmieniających ich wydajność, bywają często „kapryśne” i wymagają dobrego przygotowania merytorycznego i solidnego warsztatu eksperymentatora. W przedstawieniu celu badań zabrakło mi jednak precyzyjnego uzasadnienia wyboru funkcjonalizowanych w pozycji C2 pochodnych cykloalkenylofosfin o geometrii *trans*, których syntezę doktorant postanowił opracować, biorąc pod uwagę

również dużą użyteczność w katalizowanych stereoselektywnych reakcjach izomerów *cis*, opisywanych między innymi w rozdziale 3.1.1.5.

W części poświęconej reakjom krzyżowego sprzężenia drugorzędowych pochodnych tlenków fosfin do cykloalkenyłowych odczynników elektrofilowych, doktorant przeprowadził serię eksperymentów mających na celu optymalizację warunków reakcji. W pierwszej kolejności doktorant podjął próby przeprowadzenia w/w reakcji z wykorzystaniem katalizatora niklowego, jednak wobec braku zadawalających rezultatów zdecydował się prowadzić kolejne eksperymenty z zastosowaniem katalizy miedziowej. W tej części rozprawy, doktorant bardzo obszernie i kompleksowo zbadał wpływ szeregu parametrów na wydajność reakcji sprzężenia (w tym: rodzaj i ilość użytego odczynnika elektrofilowego oraz ligandu, dodatek jodku sodu, rodzaj użytej zasady, skalę procesu, wielkość pierścienia cykloalkenowego, czy też wpływ podstawników w strukturze drugorzędowych pochodnych tlenków fosfin na ich reaktywność) uzyskując wiele bardzo interesujących wyników. W toku przeprowadzonych eksperymentów, doktorant zoptymalizował w/w parametry uzyskując w większości przypadków bardzo wysokie wydajności zaplanowanych reakcji, dzięki czemu zrealizował założony cel badawczy. W tej części pracy nie znalazłem znaczących uchybień. Ogólnie, w mojej ocenie ta część pracy została bardzo dobrze zaplanowana, opis prowadzonych eksperymentów jest logiczny i przejrzysty. Doktorant bardzo starannie dokonał oceny i analizy otrzymanych rezultatów syntez i na ich podstawie zaproponował przypuszczalny mechanizm katalizowanego miedzią krzyżowego sprzężenia C-P cykloalkenyłowych odczynników elektrofilowych z drugorzędowymi tlenkami fosfin. W tym miejscu należy docenić nie tylko ogromny wkład pracy doświadczalnej, ale również wysoki poziom umiejętności analizowania i trafnego wyciągania wniosków z ogromnej ilości danych i wyników eksperymentalnych zaprezentowany przez autora pracy.

W kolejnej części rozprawy, doktorant opisał badania poświęcone reakjom katalizowanej metalami asymetrycznej sprzężonej addycji wybranych odczynników nukleofilowych do pochodnych cykloalkenylofosfin, w tym drugorzędowych pochodnych fosfin oraz tlenków fosfinowych, związków boro, magnezo i cynkoorganicznych. Doktorant z powodzeniem przeprowadził w/w reakcję z udziałem tlenku difenylofosfiny, co ciekawe z najwyższą wydajnością przy zastosowaniu katalizy zasadowej (bez udziału jonów miedzi). Autor pracy pomimo szeregu niepowodzeń w otrzymywaniu pożądaných produktów reakcji katalizowanych miedzią oraz niklem, wynikających w dużej mierze z powstawania szeregu produktów ubocznych w tym produktów sprzężenia o geometrii *cis*, na podstawie identyfikacji produktów w mieszaninie poreakcyjnej, zaproponował szereg mechanizmów racjonalnie tłumaczących ich powstawanie. W mojej opinii, zaprezentowane badania mają dużą wartość poznawczą i mogą stanowić dobry punkt wyjścia do dalszych badań optymalizacyjnych. Ta część rozprawy, pomimo jedynie częściowej realizacji założonego planu badawczego, dostarczyła szeregu bardzo cennych i ważnych informacji dotyczących reaktywności wybranych odczynników nukleofilowych w katalizowanych metalami reakcjach sprzężonej addycji.

Ostatni rozdział dysertacji, zatytułowany „Część eksperymentalna” zawiera spis wykorzystanych materiałów i odczynników, opracowanych procedur eksperymentalnych, jak również wymaganą charakterystykę spektralną otrzymywanych związków w tym analizę widm Magnetycznego Rezonansu Jądrowego  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{31}\text{P}$  NMR, oraz GC-MS i HRMS. W mojej opinii ta część pracy została wykonana z należytą starannością, doktorant zastosował odpowiednie metody i narzędzia w celu analizy struktur związków chemicznych jak również monitorowania postępu prowadzonych reakcji. Nazewnictwo związków oraz terminologia nie budzą zastrzeżeń.

## Uwagi dyskusyjne i pytania

- 1) Podczas lektury części teoretycznej pracy, moją uwagę przykuło stwierdzenie na stronie 7 mówiące o tym, iż projektowanie ligandów wykorzystywanych w syntezie asymetrycznej nie jest w pełni racjonalne, bywa często przypadkowe i intuicyjne. Nie sposób się nie zgodzić z takim stwierdzeniem. Niemniej jednak chciałbym poznać opinię doktoranta na temat sposobów i metod, które zdaniem autora pracy byłyby najbardziej użyteczne w projektowaniu struktur ligandów, pozwalając w jakimś stopniu przewidzieć właściwości i reaktywność proponowanych ligandów w reakcjach asymetrycznych. Czy zdaniem doktoranta wykorzystywanie komputerowych technik modelowania molekularnego lub innych metod obliczeniowych, prowadzących do uzyskania teoretycznych danych (w tym energii kompleksów) mogłoby być użyteczne w tym przypadku?
- 2) Doktorant w opisie przedstawiającym stan wiedzy wskazuje szereg parametrów mających wpływ na przebieg stereoselektywnej reakcji i otrzymywanie nadmiarów enancjomerycznych produktów, w tym również na udział rozpuszczalnika. W związku z tym, czy doktorant podczas planowania własnych eksperymentów rozważał również wykorzystanie bezrozpuszczalnikowych metod syntezy np. z wykorzystaniem technik mechanochemicznych? W jakich obszarach prowadzonych przez doktoranta badań użycie takich metod mogłoby wpłynąć na przebieg badanych reakcji? Obecnie mechanochemia (określana przez IUPAC jako jedna z najważniejszych innowacji chemicznych ostatnich lat), która w wyniku działania energii mechanicznej w np. wibracyjnym młynie kulowym, pozwala nie tylko na opracowywanie bardziej przyjaznych środowisku metod syntez, ale również zapewnia zgoła odmienny przebieg reakcji w porównaniu z reakcjami prowadzonymi w roztworze. W literaturze chemicznej znanych jest szereg przykładów wykorzystania technik mechanochemii również w syntezie asymetrycznej!
- 3) Moją uwagę zwrócił fragment tekstu na stronie 101, w którym doktorant analizując wpływ rodzaju liganda na reakcję sprzęgania krzyżowego tlenku difenylofosfiny z bromocykloheksenem stwierdził, iż w przypadku testowania SIMes widmo  $^{31}\text{P}$  NMR mieszaniny poreakcyjnej nie wykazało sygnału dla 7aa,

jednak po filtracji stosunek 7a/7aa wyniósł 5:1. Jest to dość niezrozumiałe, dlatego prosiłbym doktoranta o wyjaśnienie tego zjawiska.

- 4) Na stronie 106 doktorant opisał badania dotyczące reaktywności różnorodnych pochodnych drugorzędowych tlenków fosfiny w w/w reakcjach i zaobserwował brak reakcji w przypadku zastosowania tlenku fenylo-(2-pirydylo)fosfiny (Schemat 8). Czy jest racjonalne wytłumaczenie braku reaktywności wspomnianej pochodnej?
- 5) Moją uwagę zwrócił schemat reakcji przedstawiony na stronie 124, przedstawiający próby przeprowadzenia reakcji sprzężonej addycji związków magnezoorganicznych do tlenku cykloheksenylo-difenylofosfiny, na którym oprócz produktu homosprzęgania 35 oraz produktów powstających w wyniku deprotonowania wyjściowego substratu 32, 33, powstaje również pochodna alkoholu allilowego 34. Nie jest do końca jasne, w jaki sposób dochodzi do jej powstawania!

## Konkluzja

Reasumując, nie ulega wątpliwości, iż recenzowana rozprawa doktorska ma wysoki poziom merytoryczny a przedstawione prace eksperymentalne wnoszą istotny wkład w rozwój badań podstawowych w obszarze katalizy asymetrycznej. Tematyka recenzowanej pracy doktorskiej mgra Pawła Woźnickiego jest niezwykle interesująca i ważna, a doktorant wykazał się dobrym rozeznaniem w metodach nowoczesnej chemii organicznej, prezentując bardzo dobry warsztat badawczy. W mojej ocenie, część doświadczalna pracy oraz zakres przeprowadzonych badań zostały właściwie zaplanowane oraz wykonane, co doprowadziło w dużej mierze do zrealizowania zakładanych celów rozprawy. Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa spełnia ustawowe i zwyczajowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). W związku z tym, wnioskuję do Rady Instytutu Nauk Chemicznych Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie o dopuszczenie mgra Pawła Woźnickiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne. Ponadto, mając na względzie znaczący wkład uzyskanych przez doktoranta wyników na rozwój badań podstawowych w obszarze syntezy asymetrycznej, ogrom pracy eksperymentalnej wykonanej przez doktoranta jak również sposób jej opisanie i prezentacji, zwracam się także do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy.

