

Prof. dr hab. K. Michał Pietrusiewicz
Zakład Chemii Organicznej
Wydział Chemii, UMCS

Lublin, 31 sierpnia 2020

RECENZJA

pracy doktorskiej **mgr Aleksandry Jasiak** pt.
"Metody przepływowe w syntezie chiralnych i achiralnych związków heteroorganicznych"

Gwałtownie przyspieszający postęp cywilizacyjny, którego jesteśmy beneficjentami/uczestnikami nie opiera się już dziś tak jak to miało miejsce w starożytności na rozwoju myśli filozoficznej ale na gwałtownym rozwoju technologicznym w którym kluczową rolę odgrywają procesy związane z transformacją materii, które ogólnie określamy chemią. Globalny charakter takich przemian i związanej z nimi produkcji przemysłowej niesie za sobą narastającą świadomość zbliżającego się wyczerpania naturalnych zasobów Ziemi a także widome oznaki katastrofalnych zmian środowiska naturalnego i odczuwalnych/postępujących na naszych oczach zmian klimatycznych. Poszukiwanie możliwości prowadzenia nieodzownych dla dalszego postępu technologicznego transformacji chemicznych w sposób bardziej efektywny i mniej zagrażający środowisku stało się wyzwaniem naszych czasów. Od końca lat 90-tych ubiegłego wieku tego rodzaju korzystne zmiany związane są także z możliwością prowadzenia syntez chemicznych w reaktorach przepływowych, które w optymistycznych wizjach mogłyby nawet całkowicie zastąpić klasyczne kolby reakcyjne czy reaktory przemysłowe. Tego rodzaju reaktory są już dostępne handlowo w skali mikro i zapewniają łatwiejszą kontrolę parametrów reakcji, lepsze mieszanie reagentów, efektywniejszą wymianę ciepła, skrócenie czasu reakcji, mniejsze zużycie rozpuszczalnika i, co istotne, możliwość łatwego zwiększania skali prowadzonych reakcji. Do dziś, prowadzenie reakcji w mikroreaktorach przepływowych było już opisane w ponad tysiącu publikacji z których jedynie tylko nieliczne dotyczyły reakcji przebiegających bezpośrednio z udziałem centrum heteroatomowego. W tym właśnie nurcie poszukiwań umieszczone zostało zadanie badawcze zrealizowane w pracy doktorskiej mgr Aleksandry Jasiak pod ogólnym tytułem *"Metody przepływowe w syntezie chiralnych i achiralnych związków heteroorganicznych."* Podjęty temat jest więc aktualny i ważny. W szczególności zaś dotyczy on zbadania możliwości efektywnego prowadzenia mikroprzepływowych syntez wiązań P-C, P-O, P-Cl, S-O i Se-C. Warto też podkreślić, że problematyka rozprawy dobrze odzwierciedla szeroki profil badawczy promotora, prof. dr hab. Józefa Drabowicza a także promotora pomocniczego dr Krzysztofa Owsianika i doskonale uzupełnia Ich wcześniejsze dokonania z zakresu chemii związków fosforu, siarki i selenu.

Wybrane do zbadania w ramach przedstawionej pracy doktorskiej reakcje modelowe objęły reakcje Arbuzowa, reakcje alkoholizy, reakcje Athertona-Todda, reakcje kondensacji oraz reakcje typu Sandmeyera, które wszystkie reprezentują procesy ważne dla praktykowanej syntezy związków heteroorganicznych w laboratoriach badawczych i w przemyśle.

Zaplanowana optymalizacja warunków tych reakcji prowadzonych w mikroreaktorze przepływowym uwzględniała we wszystkich przypadkach takie parametry jak temperatura, stężenie reagentów, czas reakcji, rodzaj rozpuszczalnika lub jego brak, a dla zoptymalizowanych warunków także określenie wydajności i tzw. produktywności procesu w czasie (w g/h) oraz porównanie ich z efektywnością z syntezy przeprowadzonej w kolbie w standardowych warunkach. We wszystkich przypadkach optymalizacja została przeprowadzona na profesjonalnym poziomie i metodycznie wzorowo i nie ma potrzeby przytaczania tu wszystkich technicznych szczegółów.

Zgodnie z zaprezentowaną kolejnością Doktorantka rozpoczęła prezentację swoich wyników od tych uzskanych dla silnie egzotermicznych reakcji Arbuzowa z udziałem trzeciorzędowych fosforynów, fosfoninów i amidofosforynów poddanych reakcji z serią prostych pierwszorzędowych halogenków alkilowych. Dla wszystkich tych reakcji znalezione zostały warunki reakcji mikroprzepływowej umożliwiające otrzymanie pożądaných produktów z wydajnościami znacznie przewyższającymi te uzyskane w analogicznych reakcjach prowadzonych w kolbie w standardowych warunkach, w czasie wielokrotnie krótszym (minuty) i z produktywnością z reguły na poziomie 1,4 -1,9 g/h. Co istotne, dla fosforynów posiadających taki sam podstawnik alkilowy jak użyty halogenek reakcję można efektywnie przeprowadzić w tych warunkach z pełną konwersją z użyciem katalitycznej ilości halogenku na poziomie 0,15-1%. Ponadto, wysoka użyteczność takiej procedury zilustrowana została także na przykładzie syntezy metylofosfonianu *O*-metylu, *O*-*L*-mentylu cennego chiralnego prekursora dla syntez *P*-stereogennych pochodnych fosforu. Biorąc pod uwagę łatwą możliwość podnoszenia skali reakcji przepływowych ta wersja reakcji Arbuzowa ma szansę upowszechnienia w praktyce laboratoryjnej a nawet przemysłowej.

Mniejszym powodzeniem zakończyły się przeprowadzone w następnej kolejności reakcje alkoholizy symetrycznych drugorzędowych fosforynów z serią 6 alkoholi alifatycznych. W żadnym z badanych przypadków nie uzyskano pożądanę selektywności ani w kierunku otrzymania niesymetrycznych fosforynów ani w fosforynów z wymienionymi obydwoma grupami estrowymi chociaż konwersja substratu była całkowite a użyte nadmiary alkoholu sięgały nawet 10 ekwiwalentów.

Podjęte następnie zbadanie reakcji Athertona-Todda skupiło się przede wszystkim na konwersji zatłoczonych przestrzennie tlenków drugorzędowych fosfin w odpowiednie chlorki fosfinyłowe przy użyciu CCl_4 jako odczynnika chlorującego bez dodatku aminy. Jak wykazały badania takie reakcje prowadzone w warunkach przepływowych kończyły się pełnym powodzeniem pod warunkiem obecności co najmniej jednej grupy *tert*-butylowej w strukturze wyjściowego tlenku drugorzędowej fosfiny. Co bardziej istotne, Doktorantka dowiodła, że w zoptymalizowanych warunkach enancjomerycznie czysty (*R*)-tlenek fenylo-*tert*-butylofosfiny może być

przekształcony w ciągu 25 minut w odpowiedni (*S*)-chlorek fenylo-*tert*-butylofosfinylowy ze stuprocentową konwersją i z minimalną utratą czystości enancjomerycznej centrum fosforowego (96% ee). To ważne osiągnięcie tym bardziej, że zrealizowane bez udziału aminy. Warto podkreślić, że to najlepszy wynik w historii uzyskany dla tego chlorku otrzymanego w formie optycznej czynnej. Doktorantka zademonstrowała następnie możliwość pewnego uogólnienia tej procedury na przykładach syntezy racemicznych chlorków fenylo-*tert*-butylofosfinylowych zawierających podstawnik para w grupie fenylovej i chlorku di-*tert*-butylofosfinylowego. Niestety, w tych samych warunkach reakcji tworzące się chlorki fosfinyłowe niezawierające ochrony przestrzennej centrum fosforowego (np. Ph₂PHO) ulegały całkowicie hydrolitycznej degradacji.

Przewidziana następnie do optymalizacji w warunkach mikroprzepływowych reakcja syntezy *p*-toluenosulfonianu z chlorku *p*-toluenosulfinylowego i L-mentolu została najpierw zmodyfikowana w standardowych warunkach aby uniknąć konsekwencji standardowego do tej pory użycia trzeciorzędowej aminy dla koniecznej wcześniej do wychwytywania tworzącego się chlorowodoru. Takie uproszczenie tej syntezy okazało się niezwykle skuteczne i dało dostęp do diastereomerycznie czystego *p*-toluenosulfonianu L-mentylu. Reakcja w tej wersji bez udziału aminy (ale potem także z dodatkiem aminy) poddana została próbom zaplanowanej optymalizacji w mikroreaktorze w zakresie temperatur od -20 °C do temperatury pokojowej. Niestety, we wszystkich sprawdzonych warunkach tworzyły się zawsze obydwa *S*-epimeryczne diastereoizomery *p*-toluenosulfonianu L-mentylu w stosunkach od ~50:50 do 97:3 ale bez jakiegokolwiek powtarzalności. Okazało się, że przepływowa procedura syntezy *p*-toluenosulfonianu L-mentylu nie pozwala na otrzymanie produktu w pożądanej diastereomerycznie czystej formie.

W ostatnim fragmencie badań mgr Aleksandra Jasiak opisuje przepływową syntezę kwasu 2,2'-diselenidibenzoesowego (DSBA), podstawowego substratu dla syntezy farmakologicznie cennych pochodnych selenu takich jak ebselen, etaselen i diselenobenzamid. Synteza DSBA polega na reakcji Sandmeyera z udziałem soli diazoniowej kwasu antranilowego z diselenkiem sodu. Podjęta próba przeniesienia tej syntezy do mikroreaktora przepływowego stanowiła więc ważne przedsięwzięcie. Po szczegółowej optymalizacji procesu Doktorantka wykazała, że skalowalną metodą przepływową można w wygodny sposób w temp 70 °C otrzymać czysty DSBA z wydajnością 99% już w czasie 90 sekund. Co więcej, do tego procesu przepływowego można również szeregowo włączyć także przepływową syntezę wyjściowej soli diazoniowej i uzyskać całkowitą wydajność takiej dwuetapowej syntezy sięgającą 97%. Co istotne, w procesie optymalizacji w niektórych wariantach reakcji przepływowej otrzymano jako produkt uboczny nową pochodną selenową w postaci kwasu 2,2'-triselenodibenzoesowego, który nie był dotychczas opisany, a stanowi on bliską pochodną DSBA. Dodatkowo, opracowana procedura przepływowa posłużyła także do syntezy 3,3'-diseleno i 4,4'-diseleno regioizomerów DSBA oraz 4 inne jego pochodne zawierające dodatkowe podstawniki w pierścieniach benzenowych z wydajnościami 33-72%. Nadaje to bardziej ogólny charakter opracowanej procedurze i daje dostęp do szerszej gamy analogów tego typu związków o potencjalnym

wykorzystaniu do badań mikrobiologicznych. Bez wątpienia, ten fragment badań ma szansę na wartościową kontynuację.

Wszystkie przedstawione w rozprawie badania własne Doktorantki znamionuje solidność podejścia, skrupulatność i kompletność. Trzeba też podkreślić, że zrealizowane one zostały na wysokim poziomie warsztatowym, systematycznie i z właściwą dbałością o kompletność. Opis i dyskusja wyników są klarowne i rzeczowe, bez zbędnych informacji. Praca w całości napisana jest poprawnym językiem i czyta się ją z przyjemnością.

Oprócz opisu badań własnych (47 stron) omówionych powyżej przedłożona rozprawa doktorska mgr Aleksandry Jasiak zawiera także bardzo dobrze napisaną część literaturową zatytułowaną jako „Chemia w warunkach przepływowych” (26 stron) dającą ogólny ale dobry przegląd dokonań w tej dziedzinie oraz dostępnej aparatury. Te podstawowe rozdziały pracy uzupełnia jeszcze dwujęzyczne 3-stronicowe streszczenie, podsumowanie (2 strony), część doświadczalna (28 stron) oraz spis literatury cytowanej (156 pozycji) oraz lista dotychczasowego (dobrego) dorobku naukowego Doktorantki (3 strony). Układ pracy i jej ogólna szata graficzna tworzą elegancką i logiczną prezentację, którą śledzi się bez trudności i w której z trudem można było znaleźć zaledwie kilka drobnych uchybień, np. niepoprawny wzór chloroformu i jego anionu w Schemacie 16 czy niepotrzebne ciągłe podkreślanie, że wydzielony S-epimer *p*-toluenosulfonianu L-mentylu jest lewoskrętny.

Podsumowując, chciałbym jeszcze raz stwierdzić, że podjęte przez mgr Aleksandrę Jasiak badania dotyczą aktualnej i interesującej tematyki. Dobrze przemyślany i zaprojektowany program badań został pomyślnie zrealizowany a realizacja poszczególnych etapów pracy oraz przeprowadzona dyskusja uzyskanych wyników świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu doktorantki do pracy badawczej zarówno od strony eksperymentalnej jak i interpretacyjnej. Jakkolwiek program zrealizowanej rozprawy był zadaniowo raczej prosty i miał spory ciężar techniczny to jednak osiągnięte przez mgr Aleksandrę Jasiak rezultaty przynoszą oryginalny i znaczący wkład do metodologii syntezy wybranych ważnych związków heteroorganicznych w warunkach przepływowych. Część tych wyników została już opublikowana w 2 publikacjach oryginalnych (*J. Org. Chem* 2019 i *React. Chem Eng.* 2020) oraz w 1 zgłoszeniu patentowym (nr 433225). Kolejna pełna publikacja dotycząca syntezy chlorków fosforylowych jest aktualnie w przygotowaniu.

W mojej opinii rozprawa spełnia w zupełności wymagania stawiane przez ustawę. Wnoszę zatem z pełnym przekonaniem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Aleksandry Jasiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

