



Dr hab. Alicja Wzorek, prof. UJK
Instytut Chemii
Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
ul. Uniwersytecka 7
25-406 Kielce
tel. 41 3497016
email: awzorek@ujk.edu.pl

Kielce 12.09.2023

Ocena pracy doktorskiej Pani mgr Patrycji Pokory-Sobczak

pt. „Wybrane optycznie czynne fosforoorganiczne tio i selenokwasy i ich sole: syntezy, badania strukturalne oraz wykorzystanie w spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego i w syntezie asymetrycznej”

Podstawę opracowania recenzji stanowi decyzja Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi ze 154 posiedzenia w dniu 27 marca 2023 roku.

Wprowadzenie

Głównym celem przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej Pani mgr Patrycji Pokory-Sobczak wykonanej pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Józefa Drabowicza oraz Pani dr Grażyny Mielniczak jako promotora pomocniczego było opracowanie wydajnych procedur otrzymywania racemicznych i enancjomerycznie czystych związków zawierających centrum stereogeniczne na atomach fosforu lub selenu, a oraz zbadanie możliwości ich zastosowania w spektroskopii NMR, jako chiralnych odczynników solwujących, jak również w syntezie asymetrycznej, jako chiralnych substancji pomocniczych.

Podjęcie tego typu badań jest uzasadnione wobec stale rosnącego zapotrzebowania na związki chiralne, a opracowanie efektywnych metodologii ich otrzymywania jest jednym

z kluczowych zadań współczesnej chemii organicznej. Z syntezą związków chiralnych ściśle związany jest problem określania nadmiarów enancjomerycznych. W tym obszarze duże znaczenie ma spektroskopia NMR z zastosowaniem chiralnych odczynników solwatujących (CSA). Tematyka dysertacji doskonale wpisuje się w aktualny nurt prowadzonych badań w wielu ośrodkach naukowych w Polsce i na świecie.

Dorobek naukowy Doktorantki jest znaczący. Jest współautorką 13 publikacji w renomowanych czasopismach z listy JCR. Są to: Phosphorus, Sulfur and the Related Elements; Heteroatom Chemistry; European Journal of Organic Chemistry; Chirality; Molecules. Ponadto w dorobku naukowym znajdują się - rozdział w monografii, patent i zgłoszenie patentowe. Wyniki badań uzyskane w trakcie realizacji pracy doktorskiej były podstawą do przygotowania 7 publikacji naukowych. Na uwagę zasługuje również to, że badania były wykonywane w ramach dwóch projektów grantowych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki. W jednym projekcie Pani mgr Pokora-Sobczak pełniła funkcję kierownika, a w drugim funkcję wykonawcy.

Ocena formalno-merytoryczna pracy

Przedłożona do oceny praca doktorska liczy 140 stron i jest zredagowana zgodnie z przyjętymi standardami. Składa się z następujących rozdziałów: Wstęp i cel pracy, Część literaturowa, Badania własne, Część eksperymentalna, Podsumowanie, Literatura i Załączniki. Po spisie treści zostały zamieszczone: wykaz stosowanych skrótów i dorobek naukowy Doktorantki. Rozdział Załączniki, zawiera streszczenia pracy w języku polskim i języku angielskim.

Praca doktorska jest spójna i stanowi logiczną całość, co świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki. Cele pracy zostały precyzyjnie sformułowane i wynikają z dogłębnej analizy literatury naukowej. Część literaturowa jest napisana w oparciu o 158 pozycji literaturowych i jest dobrym wprowadzeniem w podjętą tematykę badawczą. Zajmuje ona 40 stron, jest poparta przejrzystymi rysunkami i schematami. Pierwszy podrozdział poświęcony jest chiralnym odczynnikom solwatującym (CSA) stosowanym w spektroskopii NMR. Na początku Autorka zamieszcza podstawy teoretyczne, związane z metodologią określania składu enancjomerów w obecności chiralnych substancji solwatujących, podaje podział chiralnych odczynników solwatujących, a następnie dokonuje charakterystyki wybranych związków z poszczególnych grup. Drugi podrozdział poświęcony

jest chiralnym cieczom jonowym. Na początku Autorka podaje definicję cieczy jonowych, charakteryzuje ich właściwości, które przyczyniają się do ich wzrastających możliwości aplikacyjnych. Ponieważ tematyka cieczy jonowych była podejmowana w wielu publikacjach przeglądowych obejmujących artykuły naukowe do roku 2020, swój przegląd literaturowy opiera tylko o wybrane publikacje z dwóch ostatnich lat, co jest sensowne i takie podejście bardzo mi się podoba. W tej części przedstawiona jest też synteza i możliwości aplikacyjne wybranych połączeń o właściwościach cieczy jonowych w enancjoróżnicowaniu związków w różnych technikach, m. in. w spektroskopii NMR, chromatografii, elektroforezie; a także jako chiralnych katalizatorów w reakcjach asymetrycznych. Podsumowując tą część pracy, uważam, że publikacje w liczbie 158, w oparciu o które Doktorantka zredagowała część literaturową są dobrane prawidłowo i dobrze wprowadzają w tematykę realizowanych badań.

W kolejnym rozdziale zatytułowanym „Badania własne” mgr Patrycja Pokora-Sobczak przeprowadziła dyskusję wyników badań otrzymanych w trakcie realizacji założonych celów pracy doktorskiej. Swoją pracę eksperymentalną rozpoczęła od opracowania nowej, wydajnej procedury prowadzącej do enancjomerycznie czystego kwasu *t*-butylofenylofiofosfinowego, związku powszechnie stosowanego jako CSA do oznaczania nadmiarów enancjomerycznych w spektroskopii NMR. Dotychczasowa procedura opierała się na syntezie racemicznego tiokwasu, a następnie przeprowadzany był jego rozdział poprzez tworzenie distereomerycznych soli z enancjomerycznie czystymi aminami. Innowacyjne podejście opracowane przez Panią Magister znacznie skróciło czas otrzymywania kwasu, ponieważ w trakcie jednej reakcji pomiędzy racemicznym tlenkiem *t*-butylofenylofiofosfinowym z siarką elementarną prowadzonej w obecności enancjomerycznie czystej 1-fenyloetyloaminy tworzyły się jego diastereomeryczne sole. Procedura ta została zastrzeżona zgłoszeniem patentowym P. 411105, co jest wymiernym osiągnięciem naukowym Doktorantki.

Kolejny etap pracy eksperymentalnej dotyczył syntezy pochodnych kwasu *t*-butylofenylofiofosfinowego (**167c**) posiadających zmodyfikowany układ aromatyczny i ich selenowych analogów. Pani Magister założyła, że obecność rozbudowanego systemu π elektronów w cząsteczce może korzystnie wpłynąć na efekt enancjoróżnicowania. Na podstawie przeprowadzonych prób opracowała efektywną, ogólną procedurę syntezy poprzez racemiczne drugorzędowe tlenki *t*-butyloarylofiofosfinowe jako związki pośrednie, które następnie w reakcjach z siarką elementarną lub selenem dostarczyły finalnych racemicznych tio- lub selenokwasów. Otrzymała w ten sposób cztery tiokwasy: kwas *t*-butylo-(*p*-metoksyfenylo)tiofosfinowy (**187a**), kwas *t*-butylo-(*p*-trifluorometylofenylo)tiofosfinowy

(**187b**), kwas *t*-butylo-(1-naftylo)tiofosfinowy (**188d**) i kwas *t*-butylo-(9-antrylo)tiofosfinowy oraz trzy selenokwasy: kwas *t*-butylo-(*p*-metoksyfenylo)selenofosfinowy (**188a**), kwas *t*-butylo-(*p*-trifluorometylofenylo)selenofosfinowy (**188b**) i kwas *t*-butylo-(1-naftylo)selenofosfinowy (**188d**). Napotkane trudności podczas tej części pracy laboratoryjnej Pani mgr Patrycja Pokora-Sobczak pokonała dokonując krytycznej analizy wyników i trafnie wyciągając wnioski, a następnie modyfikując warunki reakcji lub izolowania tak, aby doprowadzić do otrzymania pożądaných produktów. Jedyne synteza kwasu *t*-butylo-(9-antrylo)selenofosfinowego nie powiodła się.

Enancjomerycznie czyste kwasy tio- i seleno-fosforoorganiczne zostały otrzymane poprzez tworzenie soli diastereomerycznych z enancjomerycznie czystą 1-feniloetyloaminą. Procedura ta nie przyniosła oczekiwanego rezultatu jedynie w przypadku rozdziału racemicznych kwasów tio- i selenofosfinowych, zawierających podstawnik 1-naftyłowy (**187d** i **188d**). Niepowodzeniem zakończyły się również próby modyfikacji warunków rozdziału i zastosowanie kilku optycznie czynnych zasad i różnych układów rozpuszczalników. W przypadku tiokwasu **187d** zastosowanie recyklingowej wysokosprawnej chromatografii cieczerw HPLC na chiralnej kolumnie dostarczyło enancjomerycznie czystego lewoskrętnego kwasu i enancjomerycznie wzbogaconego prawoskrętnego kwasu (*ee* 84,4%).

PYTANIA:

1. Czy przeprowadzono próby rozdziału racemicznego selenokwasu **188d** metodą HPLC?
2. Czy przeprowadzono próby rozdziału racemicznego tiokwasu **187e**, który zawiera podstawnik 9-antryłowy?
3. Czy były podjęte próby syntezy optycznie czynnych kwasów poprzez zastosowanie procedury opracowanej dla kwasu *t*-butylofenylotiofosfinowego, stanowiące zgłoszenie do ochrony patentowej?

Podczas rejestracji widm NMR Doktorantka zaobserwowała, że niektóre otrzymane kwasy wykazują silną tendencję do asocjacji, co związane jest z tworzeniem homo- i heterochiralnych dimerów o różnej trwałości. Efekt ten znany jest w literaturze naukowej jako „chiralna samodyskryminacja enancjomerów”, a konsekwencją jest obserwowanie separacji sygnałów jąder atomów w przypadku próbek enancjomerycznie wzbogaconych lub różnic w przesunięciach chemicznych jąder dla próbek racemicznych i enancjomerycznie czystych. Pani Magister przeprowadziła dokładne badania rejestrując widma ¹H NMR, ³¹P NMR, a w przypadku kwasu **187b**, posiadającego atomy fluoru również ¹⁹F NMR dla roztworów

o różnych nadmiarach enancjomerycznych w deutereowanym benzenie lub chloroformie. Dla kwasu *t*-butylo-(*p*-metoksyfenylo)tiofosfinowego (**187a**) separacja sygnałów była obserwowana na widmach ¹H NMR dla grup: *t*-Bu, OMe i protonów aromatycznych oraz ³¹P NMR w obu rozpuszczalnikach. W przypadku jego selenowego analogu **188a** separacja sygnałów była obserwowana tylko na widmie ¹H NMR dla tych samych grup. Dla kwasu *t*-butylo-(*p*-trifluorometylofenylo)tiofosfinowego (**187b**) separacja sygnałów była obserwowana również na widmie ¹⁹F NMR.

PYTANIE: Czy były podjęte próby ustalenia, który z dimerów zaprezentowanych na Rysunku 44 (str.68) jest bardziej trwały?

Znaczącym osiągnięciem naukowym pracy była także przeprowadzona analiza krystalograficzna dla form racemicznych i pojedynczych enancjomerów następujących kwasów: *t*-butylo-(*p*-metoksyfenylo)tiofosfinowego (**187a**), *t*-butylo-(*p*-trifluorometylofenylo)tiofosfinowego (**187b**) i *t*-butylo-(*p*-metoksyfenylo)selenofosfinowego (**188a**). Ustalenie szczegółowej budowy ma duże znaczenie biorąc pod uwagę możliwości aplikacyjne otrzymanych związków w syntezie asymetrycznej.

Kolejne podrozdziały dotyczą badań nad zastosowaniem otrzymanych związków. W pierwszej kolejności Pani Magister przystąpiła do badań nad efektem enancjoróżnicowania otrzymanych związków jako chiralnych substancji solwujących (CSA) w spektroskopii NMR, stosując powszechnie używany kwas *t*-butylofenylotiofosfinowy (**187c**) jako związek odniesienia. W badaniach tych uwzględniła trzy tiokwasy: *t*-butylo-(*p*-metoksyfenylo)tiofosfinowy (**187a**), *t*-butylo-(*p*-trifluorometylofenylo)tiofosfinowy (**187b**) i *t*-butylo-(1-naftylo)tiofosfinowy (**188d**), jeden selenokwas: *t*-butylo-(*p*-metoksyfenylo)selenofosfinowy (**188a**). Badania prowadziła w dwóch deutereowanych rozpuszczalnikach: benzenie lub chloroformie dla trzech modelowych związków racemicznych, posiadających stereogeniczny atom fosforu. Były to: tlenek *t*-butylo(hydroksymetylo)(fenylo)fosfiny (**192**), (hydroksymetylo)(fenylo)fosfinian izopropylu (**193**) i hydroksymetylo(fenylo)fosfinian metylu (**194**). Przeprowadzone szczegółowe badania dowiodły, że Pani mgr Patrycja Pokora-Sobczak trafnie założyła modyfikacje strukturalne i otrzymała związki wykazujące silniejszy efekt enancjoróżnicowania w stosunku do modelowych racematów niż związek odniesienia, co jest znaczącym osiągnięciem pracy.

Kolejnym sukcesem Pani mgr Patrycji Pokory-Sobczak było opracowanie metodologii otrzymywania chiralnych cieczy jonowych, pochodnych kwasu *t*-butylofenylotiofosfinowego (**187c**). Podstawą było przeprowadzenie tiokwasu **187c** w jego sole w reakcjach z aminami lub

z wodorotlenkiem *tetra-n*-butyloamoniowym lub w reakcji soli sodowej tiokwasu **187c** z wybranym bromkiem *N*-oktylo-*L-N*-metyloefedryniowym. Efektem realizacji tej części badań było opatentowanie procedury otrzymywania chiralnych cieczy jonowym (nr patentu: P.405141).

Ostatni obszar podjętych badań to zastosowanie otrzymanych związków w reakcjach asymetrycznych. Jako związek modelowy wybrano enancjomerycznie czysty kwas *t*-butylofenylotiofosfinowy (**187c**) i jego sole, a następnie przeprowadzono próby addycji do α,β -nienasyconych ketonów. Wybór modelowej reakcji asymetrycznej nie był przypadkowy. Otrzymane ketony posiadające centrum stereogeniczne na atomie fosforu, poddane redukcji mogły dostarczyć interesujących pod względem struktury i zastosowań nowych 1,2-merkaptoalkoholi. Pani Magister przeprowadziła szereg prób stosując różne warunki z udziałem trzech α,β -nienasyconych ketonów: keton metyloowo-winyłowy **201**, chalkon **202** i cykloheks-2-enon **203**, monitorując postęp reakcji za pomocą ^{31}P NMR. Tylko w reakcji z udziałem ketonu metyloowo-winyłowego **201** powstał pożądaný produkt addycji. Reakcja z cykloheks-2-enonem **203** prowadziła do mieszaniny produktów, natomiast chalkon **202** był niereaktywny. Trudności podczas próby izolowania produktu reakcji z ketonem metyloowo-winyłowym **201** sugerują, że reakcja te są reakcjami równowagowymi.

Kolejną częścią recenzowanej pracy doktorskiej stanowi Część eksperymentalna, w której zamieszczone są opracowane i zoptymalizowane przez Panią Magister procedury otrzymywania związków. Podane są dane fizykochemiczne otrzymanych związków, a także ich pełna analiza strukturalna w oparciu o spektroskopię IR, UV-Vis, NMR, spektrometrię mas i analizę elementarną.

Oceniając wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej stwierdzam, że Pani mgr Patrycja Pokora-Sobczak zrealizowała założone cele pracy - opracowała wydajne procedury syntezy związków, a wykonane badania dowiodły, że stanowią one efektywne chiralne odczynniki solwatujące w spektroskopii NMR. Należy podkreślić, że wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w siedmiu oryginalnych pracach w renomowanych czasopismach z listy JCR, jak również były prezentowane na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Stanowią one dużą wartość naukową i wnoszą do nauki wiele wartościowych informacji o charakterze aplikacyjnym.

Praca doktorska jest zredagowana starannie zarówno pod względem językowym jak i graficznym. Pani mgr Patrycja Pokora-Sobczak nie uniknęła jednak błędów, które z obowiązku recenzenta muszę przytoczyć:

1. Mam wątpliwości co do niektórych sformułowań:

rozdzielanie *pików* grupy hydroksylowej (str. 25), receptory z *wieloma miejscami wiązań* wodorowych (str.27), zmiana pozycji przesunięć chemicznych wyraźnie rozpoznawalnych *pików* kompleksów (str. 29).

2. Błędy w numeracji związków:

Kwas Moshera umieszczony w Tabeli 1 (str. 20) oznaczony jest numerem **6**, podczas gdy na Rysunku 5 (str. 25) numerem **38**.

Na Schemacie 15 (str. 57) tlenek *t*-butylofenylofosfiny ma przypisany ten sam numer co kwas *t*-butylofenylofosfinowy **187**.

Kwas *t*-butylofenylofosfinowy na Schemacie 15 ma przypisany numer **187**, natomiast w Tabeli 1 (str. 22) ma przypisany numer **17**. Podobnie kwas *t*-butylofenylofosfinowy na Schemacie 16 (str. 59) ma przypisany numer **188**, podczas gdy w Tabeli 1, numer **18**.

Na Schemacie 15 (str.57) 1-fenyloetyloamina ma przypisany numer **185**, natomiast na Schemacie 25 (str.65) jest obecna jako związek **191**.

3. Błędy w strukturach związków:

Schemat 25 (str. 65) błąd w strukturze soli (+)-**187a** x (-)-(**S**)-**191**;

Tabela 13 (str. 86) błąd w strukturze związku **192**.

4. Na kilku schematach nie zostały podane informacje na temat struktury podstawników np. Schematy 6 (str. 51), 11 (str.53) i 14 (str.54).

5. Brak konsekwencji w numeracji związków, których struktury znajdują się na schematach reakcji tzn. nie wszystkim strukturom przypisano kolejne numery i tak brak numeracji związków, których wzory przedstawiono na Schematach: 2 (str. 47), 4 (str. 49), 7 (str. 51), 9 (str. 52), 10, 11 i 12 (str. 53), 13 i 14 (str. 14). Ponadto, na kilku schematach nie zostały podane wyjaśnienia na temat podstawników np. Schematy 6 (str.51), 11 (str. 53) i 14 (str. 54).

6. Nazwy niektórych związków brzmią anglojęzycznie, np.: (*S*)-aziridynylo difenylometanol (str. 24), tertra-oksakaliksa[2]arene[2] triazyny (str. 28).

7. Nie wszystkie stosowane w tekście dysertacji doktorskiej skróty zostały zamieszczone w wykazie na początku rozprawy doktorskiej.

8. Podrozdział 3.6.1. dotyczący otrzymywania chiralnych cieczy jonowych został napisany zbyt lakonicznie, a przecież jest to duże osiągnięcie naukowe, które zostało objęte ochroną patentową.

9. Tytuły tabel znacznie ułatwiłyby śledzenie toku dyskusji.

10. W pracy znajdują się również błędy edytorskie.

Wymienione błędy i „niedociągnięcia” nie rzutują na pozytywne wrażenie jakie odniosłam czytając pracę, nie umniejszają również jej wartości merytorycznej.

Podsumowanie

Podsumowując moją ocenę rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Pokory-Sobczak pt: „Wybrane optycznie czynne fosforoorganiczne tio i selenokwasy i ich sole: syntezy, badania strukturalne oraz wykorzystanie w spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego i w syntezie asymetrycznej” stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595) oraz w artykule 187 ustęp 1–4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z dnia 2021 r. poz. 478 z póź. zm.). W związku z tym wnioskuję do Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi o dopuszczenie mgr Patrycji Pokory-Sobczak do dalszych etapów postępowania w procedurze o nadanie stopnia doktora. Jednocześnie biorąc pod uwagę zakres badań, otrzymane wyniki i charakter aplikacyjny pracy, wnoszę o wyróżnienie rozprawy, o ile zostały spełnione właściwe warunki ustalone przez Radę Naukową Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi.

Alicja Ucarole