

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

Lublin, 15 września 2023

RECENZJA

pracy 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”

Syntezy chiralnych związków w formach pojedynczych enancjomerów stają się dziś coraz powszechniejsze ze względu na ich szerokie wykorzystanie nie tylko w celach badawczych ale także w nowych materiałach i technologiach, w rolnictwie, farmacji czy medycynie. Mają one szczególne znaczenie zwłaszcza w przypadku chiralnych związków aktywnych biologicznie, których formy enancjomeryczne mogą oddziaływać z chiralną biosferą w odmienny sposób. Niezależnie od sposobu ich otrzymywania/pozyskiwania syntezowane związki nieracemiczne zawsze wymagają na końcu określenia/ustalenia/oznaczenia ich czystości enancjomerycznej. Oznaczenia takie są obecnie najwygodniej dokonywane poprzez wykorzystanie chiralnych odczynników solwatujących (CSA), których zróżnicowane oddziaływania z enancjomerami badanego związku można bezpośrednio zaobserwować i skwantyfikować w roztworze przy użyciu technik magnetycznego rezonansu jądrowego MRJ. W tym właśnie nurcie badawczym mieści się zadanie zrealizowane w przedłożonej do oceny pracy doktorskiej mgr Patrycji Pokory-Sobczak co pozwala już na wstępie stwierdzić, że w pracy podjęty został problem aktualny i ważny.

Jednym z najwcześniej rozpoznanych i stosowanych do dziś odczynników solwatujących typu CSA był P-stereogenny kwas (*R*)-*t*-butylofenylotiofosfinowy ale jak dotąd żaden inny związek z tej klasy nie został poddany eksperymentalnej ewaluacji w podobnym kierunku.

Podążając tym tropem, Doktorantka postanowiła szerzej przebadąć potencjał aplikacyjny tej klasy połączeń jako odczynników solwatujących CSA oraz induktorów chiralności. W tym celu wybrała do swych badań, oprócz znanego już wcześniej kwasu *t*-butyloarylotiofosfinowego, cztery nowe kwasy *t*-butyloarylotiofosfinowe zawierające w miejsce podstawnika fenyłowego *p*-metoksyfenylową, *p*-trifluorometylową, 1-naftyłową i 9-antryłową a także trzy analogiczne kwasy *t*-butyloaryloselenofosfinowe (bez kwasu *t*-butylo(9-antrylo)selenofosfinowego) aby zapewnić elektronowe i steryczne zróżnicowanie grup aryłowych dla potrzeb zaplanowanych badań.

Za sprawą dobrze obranego podejścia syntetycznego, otrzymanie tych modelowych związków w formie racemicznej nie nastąpiło zbyt wielu trudności z wyjątkiem dla kwasu *t*-butylo(9-antrylo)selenofosfinowego, którego ostatecznie nie udało się otrzymać. Podjęty następnie wysiłek by wszystkie te racemiczne kwasy rozdzielić na pojedyncze enancjomery zakończył się powodzeniem w przypadku trzech kwasów tiofosfinowych i dwóch kwasów selenofosfinowych a także, co godne podkreślenia, opracowaniem i opatentowaniem ulepszonej procedury rozdziału macierzystego kwasu *t*-butylofenylotiofosfinowego. Rozdziały te przeprowadzone zostały w większości poprzez diastereomeryczne sole tych kwasów z (*S*)- α -fenyloetyloaminą oraz, w jednym przypadku, przy użyciu recyklingowej HPLC na kolumnie z chiralnym wypełnieniem. Co należy podkreślić, niemal we wszystkich przypadkach Doktorantka uzyskała obydwa enancjomery każdego z tych kwasów o czystości 100% ee.

Do określenia czystości enancjomerycznych uzyskiwanych produktów Doktorantka posłużyła się w jednym przypadku metodą HPLC z wykorzystaniem kolumny z chiralną fazą stacjonarną a w pozostałych, techniką ^1H NMR z wykorzystaniem chiralnych odczynników solwujących w postaci kwasu (-)-*t*-butylofenylotiofosfinowego oraz badanego (sic!) w ramach pracy kwasu (+)-*t*-butylo(*p*-metoksyfenylo)tiofosfinowego. Co ciekawe, jak pokazał już wcześniej Harger w przypadku macierzystego kwasu *t*-butylofenylotiofosfinowego, te solwujące właściwości kwasów tiofosfinowych skutkują także tworzeniem się dimerów solwacyjnych tych kwasów nawet pod nieobecność analitu. W przypadku *P*-stereogennych tiokwasów takie dimery mogą się tworzyć z jednego enancjomeru (homodimery) lub z dwóch różnych enancjomerów (heterodimery) i jako takie diastereomeryczne struktury mogą być rozróżniane spektralnie. Cennym fragmentem pracy było zbadanie przez Doktorantkę tego zjawiska także w przypadku kwasu *t*-butylo(*p*-metoksyfenylo)tiofosfinowego, *t*-butylo(*p*-metoksyfenylo)selenofosfinowego i *t*-butylo(*p*-trifluorometylofenylo)tiofosfinowego w różnych rozpuszczalnikach i przy wykorzystaniu technik multijądrowego NMR (^1H , ^{31}P i ^{19}F). Rozróżnienie spektralne tych dimerów było zawsze największe gdy skład enancjomerów był znacznie przesunięty na korzyść jednego z nich, np. 95:5. Jak rozumiem, spektralnego rozróżnienia dimerów nie obserwowano dla odpowiednich mieszanin racemicznych chociaż szkoda, że takie pomiary w tabelach nie zostały zamieszczone.

Równie wartościowe są zaprezentowane w pracy kompletne struktury krystalograficzne obydwu form enancjomerycznych i formy racemicznej uzyskane dla dwóch tiokwasów i jednego selenokwasu, oraz jednego disulfidu powstałego w wyniku utlenienia kwasu (*S_p*)-*t*-butylo(*p*-metoksyfenylo)tiofosfinowego, w sumie 9 struktur. W większości, poszczególne enancjomery i mieszanina racemiczna występują w sieciach krystalicznych w formie homodimerów. Jedynie racemiczny kwas *t*-butylo(*p*-trifluorometylofenylo)tiofosfinowy tworzył w sieci heterodimery. Nie znalazłem niestety wzmianki ani w tekście ani w części eksperymentalnej w jaki sposób powstał (otrzymano?) wspomniany disulfid i dlaczego zaobserwowano jego tworzenie tylko w przypadku enancjomeru *S_p*.

W kolejnym etapie badań otrzymane enancjomerycznie czyste kwasy tio- i selenofosfinowe poddane zostały testowi praktycznej użyteczności w charakterze odczynników CSA w różnicowaniu sygnałów enancjomerów dwóch fenylo(hydroksymetylo)fosfinianów oraz tlenku *t*-butylo(fenylo)(hydroksymetylo)fosfiny jako związków modelowych. Pomiary różnicowania przeprowadzono techniką ^1H i ^{31}P NMR zarówno w CDCl_3 jak i w C_6D_6 jako rozpuszczalniku i po zoptymalizowaniu ilości stosowanych ekwiwalentów odczynnika CSA do 1 lub 2 w zależności od badanej pochodnej hydroksymetylowej. W każdym z tych trzech przypadków można było uzyskać lepsze różnicowanie sygnałów przy użyciu któregoś z nowootrzymanyh kwasów aniżeli z macierzystym kwasem *t*-butylo(fenylo)tiofosfinowym. Wprawdzie żaden z nowootrzymanyh kwasów nie okazał się uniwersalny ale zaproponowana biblioteka odczynników CSA stwarza możliwość eksperymentalnego dopasowania i optymalizacji. Uważam, że ten fragment badań został zrealizowany pomyślnie.

Podjęte dodatkowo syntezы wykorzystania otrzymanych optycznie czynnych kwasów *t*-butyloarylotiofosfinowych do syntezy chiralnych cieczy jonowych przez ich połączenie z difenylometyloaminą, tributyloaminą i *N*-oktylo-*L-N*-metyloefedryną dało pożądane sole o dostatecznie niskich temperaturach topnienia ale ich ewentualne wykorzystanie w syntezie asymetrycznej pozostaje już do zrealizowania w przyszłości. Testowane jeszcze przez Doktorantkę stereoselektywne addycje kwasu *t*-butylo(fenylo)fosfinowego do enonów niestety nie powiodły się i należy je na razie traktować jedynie jako kroki rozpoznawcze wskazujące być może na konieczność zastosowania techniki tzw. "gaszenia" tworzącego się pierwotnie anionu enolanowego.

Wszystkie przedstawione w dysertacji badania własne Doktorantki znamionuje solidność podejścia i kompletność. Trzeba też podkreślić, że zrealizowane one zostały na wysokim poziomie warsztatowym, systematycznie i z właściwą dbałością o charakterystykę spektralną produktów i zagadnienia stereochemiczne. Opis i dyskusja wyników a nawet i część eksperymentalna są czasami zbyt zwięzłe ale mimo to wystarczająco klarowne.

Przedłożona rozprawa doktorska mgr Patrycji Pokory-Sobczak oprócz opisu badań własnych omówionych powyżej (45 stron) zawiera także bardzo dobrze napisaną część literaturową (40 stron) dającą wyjątkowo dobry i aktualny przegląd metod oznaczania nadmiarów enancjomerycznych przy użyciu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, aktualny stan wiedzy na temat chiralnych odczynników solwatujących a także chiralnych cieczy jonowych. Cytowana literatura obejmuje w przeważającej mierze lata 20-te bieżącego wieku co świadczy o bardzo dobrym rozeznaniu literaturowym i wiedzy Doktorantki w przedmiocie rozprawy. Te podstawowe rozdziały pracy uzupełnia jeszcze podsumowanie (2 strony), część doświadczalna (21 stron) oraz spis literatury cytowanej (166 pozycji) a także wstęp i cel pracy wykaz stosowanych skrótów i wykaz publikacji i komunikatów prezentowanych na konferencjach naukowych. Układ pracy i jej ogólna szata graficzna tworzą czytelną i logiczną prezentację, którą czyta się dość dobrze choć ciągle można

znaleźć szereg uchybień językowych. Niektóre z uwag i sugestii, które nasunęły mi się w trakcie lektury pracy i które Doktorantka może chcieć ewentualnie uwzględnić w swej przyszłej pracy przekażę Doktorantce osobiście.

Reasumując, ambitnie zaprojektowany przez mgr Patrycję Pokorę-Sobczak program badań został w wystarczającym zakresie pomyślnie osiągnięty a realizacja poszczególnych etapów pracy oraz dyskusja uzyskanych wyników świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do pracy badawczej zarówno od strony warsztatowej jak i interpretacyjnej. Jej aktywność badawczą potwierdza także dotychczasowy współautorski udział mgr Patrycji Pokory-Sobczak w 2 patentach, 2 komunikatach ustnych i 10 prezentacjach posterowych oraz 14 publikacjach, głównie w specjalistycznych czasopismach takich jak *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* i *Heteroatom Chemistry* ale także *European Journal of Organic Chemistry*, *Chirality*, *Materials*, *Molecules* czy w monograficznych artykułach w *Advances in Heterocyclic Chemistry* i w *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*.

Uważam, że zrealizowane w rozprawie badania i uzyskane w ich wyniku informacje przynoszą wystarczający ładunek nowości naukowej, który można oceniać jako znaczący wkład do rozwoju syntezy, analizy strukturalnej i aplikacji enancjomerycznie czystych P-stereogennych kwasów tio- i selenofosfinowych. Opisane w pracy procedury ich syntez i rozdziałów na enancjomery bez wątpienia wzbogacają ciągle jeszcze ubogi arsenał P-stereogennych nośników chiralności a także wskazują możliwości ich wykorzystania w szeroko pojętej syntezie asymetrycznej nie tylko jako efektywnych odczynników CSA ale także jako chiralnych katalizatorów Brönsteda czy komponentów chiralnych cieczy jonowych.

W mojej ocenie rozprawa spełnia w zupełności wymagania stawiane przez ustawę, wnoszę zatem z pełnym przekonaniem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Patrycji Pokory-Sobczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.