



Poznań, 10 czerwca 2014

***Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Bartosza MARCINIAKA
pt. „Przegrupowanie Claisena fluorowanych eterów allilowo-winylowych i jego
zastosowanie w syntezie organicznej”***

Praca doktorska mgr Bartosza MARCINIAKA została przygotowana pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Henryka KORONIAKA w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Promotorem pomocniczym rozprawy była pani dr Magdalena RAPP.

W Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych Wydziału Chemii UAM w Poznaniu prowadzone są od wielu lat badania w zakresie syntezy i badań strukturalnych związków organicznych zawierających fluor, poszukiwania nowych metod fluorowania związków organicznych, ze szczególnym uwzględnieniem związków naturalnych i ich analogów aktywnych biologicznie, w tym nukleozydów oraz innych komponentów kwasów nukleinowych. Zainteresowanie poznaniem mechanizmów reakcji chemicznych z udziałem związków fluoroorganicznych należy do szczególnie interesujących obszarów badawczych ze względu na znaczenie tej klasy związków m.in. jako związków biologicznie aktywnych. Obecność atomów fluoru w strukturze związków niejednokrotnie decyduje o ich przydatności jako leków. Stąd wynika znaczenie badań poszerzających przydatność transformacji związków fluoroorganicznych i poszukiwania nowych metod wprowadzania fluoru. Do takich niewątpliwie zadań należy zaliczyć badania podjęte przez mgr Bartosza MARCINIAKA.

Rozprawa doktorska mgr MARCINIAKA zawiera wstęp, część literaturową, cele pracy, wyniki badań własnych z dyskusją (Dyskusja i omówienie wyników), podsumowanie i wnioski, część doświadczalną, streszczenie w języku angielskim oraz spis literatury (117 pozycji literaturowych) i jest poprzedzona spisem treści. W pracy umieszczony został także spis skrótów. Praca została opisana na 202 numerowanych stronach i nie zawiera spisu schematów, rysunków oraz tabel. Układ pracy jest tradycyjny. Sposób cytowania odnośników literaturowych jest typowy dla prac chemicznych, tzn. nie zawiera tytułu publikacji. Dodanie tytułu mogłoby stać się ułatwieniem dla czytającego. Podobnie, zamieszczenie spisu schematów, rysunków oraz tabel ułatwiłoby poruszanie się w obszernym tekście.

Autor wymienia rozliczne mniej lub bardziej szczegółowe cele swojej pracy:

- otrzymanie alkoholi allilowych będących pochodnymi pento- oraz heksofuranozy wychodząc z 1,2;5,6-di-O-izopropylideno- α -D-glukofuranozy;
- otrzymanie fluorowanych eterów allilowo-winylowych w reakcjach fluorowanych olefin: 1,1,3,3,3-pentafluoropropenu (**126**), (E/Z)-1,2,3,3,3-pentafluoropropenu (**132**) oraz heksafluoropropenu (**125**) z alkoholami allilowymi;

- określenie optymalnych warunków prowadzenia reakcji przegrupowania Claisena fluorowanych eterów allilowo-winyłowych oraz zbadanie reaktywności eterów pochodnych prostych oraz złożonych alkoholi allilowych w reakcji przegrupowania Claisena;
- opracowanie nowej metody halofluorowania olefin z wykorzystaniem ad duktu 1,1,3,3,3-pentafluoropropenu i dietyloaminy (**126**) (PFPDEA), jako źródła jonów fluorkowych;
- Wykorzystanie związków otrzymanych w wyniku przegrupowania Claisena w reakcjach syntezy chemicznej: kwasy karboksylowe, ich estry, amidy, oraz reakcje bromo- i jodo-fluorowania.

Doktorant podejmując badania, słusznie oczekiwał, że uzyskane wyniki mogą przyczynić się z jednej strony do poszerzenia zakresu przydatności transformacji związków fluoroorganicznych jaką jest przegrupowanie Claisena, a możliwość jej wykorzystania w syntezie analogów związków naturalnych i nowych leków stanowiła dodatkową zachętę dla prowadzenia tych trudnych badań. Poszukiwanie nowych metod wprowadzania fluoru to zadanie, które można uznać jednocześnie i za wstęp, i za kontynuację poprzedniego nurtu badawczego, i za zadanie ważne dla syntezy chemicznej w ogólności.

Obszerny wstęp literaturowy wprowadza czytelnika we wszelkie aspekty wiedzy nt. reakcji przegrupowań, ze szczególnym uwzględnieniem przegrupowania Claisena, a także przegląd metod fluorowania. Temat i zawartość tego rozdziału stanowi dobre wprowadzenie dla oceny uzyskanych rezultatów doświadczeń i ich merytorycznej dyskusji. Pewnym brakiem jest może strona ilustracyjna, i z konieczności pewna pobieżność przedstawienia bardzo obszernego materiału faktograficznego. Mówiąc o tej stronie całej rozprawy powiem w tym miejscu o nie do końca dla recenzenta jasnym rozróżnieniu, które Doktorant przyjął dla schematów i rysunków, i o braku dbałości o mniej wprawnego czytelnika, który tak jak recenzent musi się trochę natrudzić, aby *'narysować w wyobraźni'* wzory chemiczne w takiej formie, aby szybciej zobaczyć w nich prekursory, powstających w reakcjach przegrupowania, produktów.

Mgr MARCINIĄK rozpoczynając swoje badania stanął przed zadaniem opracowania syntezy fluorowanych eterów allilowo-winyłowych. Otrzymał etery 1,3,3,3-tetrafluoropropenyłowe, 2,3,3,3-tetrafluoropropenyłowe oraz 1,2,3,3,3-pentafluoropropenyłowe wychodząc odpowiednio z dwóch izomerycznych pentafluoropropenów, 1,1,3,3,3-pentafluoropropenu oraz 1,2,3,3,3-penafluoropropenu oraz heksafluoropropenu. Opracował i zoptymalizował preparatykę eterów allilowo-winyłowych powstających z trzech modelowych prostych alkoholi allilowych, a także trzech pochodnych glukofuranozowych zawierających ugrupowanie allilowe w różnych położeniach. Przeprowadził reakcje syntezy tych allilowych substratów cukrowych w oparciu o przepisy literaturowe, i wykazał się w tym miejscu, oczywiście nie tylko w tym, bardzo dobrym opanowanie warsztatu chemika syntetyka i umiejętnościami analizy strukturalnej z wykorzystaniem spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. W całej pracy widoczna jest biegłość w posługiwaniu się analizą widm NMR, szczególnie widm ¹⁹F NMR dla analizy strukturalnej produktów reakcji i przebiegu reakcji do ich powstania prowadzących.

W zależności od struktury otrzymane fluorowane etery allilowo-winyłowe ulegały albo spontanicznie reakcji przegrupowania Claisena, albo reakcję przegrupowania udało się przeprowadzić podwyższając temperaturę reakcji, albo niestety nie udało się Doktorantowi reakcji przegrupowania Claisena wywołać. Ten ostatni przypadek miał miejsce dla wszystkich pochodnych cukrowych i na ten temat wypowiem się za chwilę. Niezależnie od tego faktu, opracowanie syntezy fluorowanych allilowo-winyłowych pochodnych cukrowych stanowi ważne i bardzo interesujące osiągnięcie.

Dyskusja syntezy i reaktywności fluorowanych eterów allilowo-winylowych otrzymanych z alifatycznych alkoholi allilowych nie budzi wątpliwości. Co więcej jest bardzo interesująca, a otrzymane produkty przegrupowania Claisena i badania ich potencjalnych dalszych przekształceń chemicznych stanowią bardzo interesujący i ważny fragment rozprawy. Z pewnością wzbudzą szersze zainteresowanie chemików syntetyków i znajdą zastosowanie, nie tylko w laboratorium Prof. Koroniaka.

Doktorant przeprowadził także badania opracowanego w zespole Prof. Koroniaka nowego czynnika pozwalającego przeprowadzić skuteczne halofluorowanie alkenów - adduktu 1,1,3,3,3-pentafluoropropenu i dietyloaminy (PFPDEA). Porównał jego przydatność w tych reakcjach z opisanym wcześniej w literaturze, adduktem dietyloaminy i heksafluoropropenu (HFPDEA). Zoptymalizował warunki reakcji bromo- i jodofluorowania i wykazał, że nowy reagent PFPDEA jest równie skuteczny, jak addukt HFPDEA opisany przez SHIMIZU. Jest to ciekawe opracowanie, ponieważ znalezienie nowej metody fluorowania zawsze stanowi istotne osiągnięcie syntetyczne.

Cele pracy doktorskiej zostały w znakomitej większości osiągnięte.

Przechodząc do części dyskusyjnej recenzji chciałbym rozpocząć od uwag o istotniejszym znaczeniu. Najważniejsze wydaje mi się pytanie o brak reaktywności allilowo-winylowych pochodnych cukrowych. Przyznam, że wytłumaczenie względami sterycznymi i entropowymi (str. 73) wydaje mi się w równym stopniu, co niejasne to niewystarczające. Oczekiwałbym dyskusji tego problemu w czasie publicznej obrony rozprawy w kontekście struktury fluorowanych allilowo-winylowych pochodnych glukozy.

W pracy omówiono także aspekty syntezy fluorowanych eterów allilowo-winylowych z alifatycznych alkoholi allilowych i autorów natrafił na problem z wykorzystaniem alkoholanów sodowych. Jaka naprawdę jest rola jonów potasowych w tej reakcji? Jaka jest struktura produktu powstającego wobec wodoru sodu ($t_R=13,97$ s)? Czy poznanie jego struktury mogłoby coś powiedzieć na temat przebiegu reakcji? Na str. 63 pojawia się niezrozumiałe zdanie o prowadzeniu reakcji: „Według danych literaturowych, alkoholany sodowe reagują z 1-bromo-2,2-difluoroetenem w temperaturze 0 °C, podczas gdy analogiczne pochodne sodowe reagowały już w temperaturze -90 °C...”

Kolejne pytanie – czy produkt addycji **141** (str. 64) nie może ulegać reakcji eliminacji?

Czy etap addycji-eliminacji do pentafluoropropenu i heksafluoropropenu jest odwracalny? Czy może być kontrolowany termodynamicznie?

Czy Doktorant mógłby zaproponować jakiś prosty sposób sprawdzenia czy powstaje produkt o konfiguracji S czy R czy ich mieszanina w odniesieniu do reakcji opisanych na str. 86 – 87?

Na str. 44 mgr MARCINIAK pisze, że N-haloimidy kwasu bursztynowego ... *Są one dostępne handlowo, relatywnie tanie i trwałe, przez co można się z nimi zetknąć w większości opracowanych metodologii halofluorowania.* Wydaje mi się, że na ogół jest inaczej – jeśli jakiś reagent jest pożyteczny, to *zapotrzebowanie* wywołuje *dostępność* i obniża jego *cenę*. Ale ta uwaga zdecydowanie nie ma charakteru polemicznego.

Nie mogę jednak nie wspomnieć o nadużywaniu takich pojęć jak: *metodologia* czy *metodyka* (str. 110), podczas gdy naprawdę mówi się i myśli o *metodzie* czy *preparatyce*. Te błędy są jednak dzisiaj popełnianie powszechnie. Nie podoba mi się zdecydowanie *chemia*

kombinatoryjna (str. 54) zamiast *kombinatoryczna*, ale to niechlubne wpływy... skoro jest przecież od dziesiątków lat w matematyce *analiza kombinatoryczna*. Podobnie nie rozumiem stwierdzenia o tzw. odporności cieczy jonowych na działanie wilgoci – na tej samej stronie.

Doktorantowi nie udało się uniknąć wyrażen żargonowych np. *ujemne temperatury*, chociaż cała praca jest przygotowana starannie. Dla porządku, wymienię kilka uwag. Niejasne jest zdanie na str. 52, że „*Pirydyna tworzy znacząco trwałe roztwory z bezwodnym fluorowodorem...*” Niektóre wyrażenia są rażące, a pewne pomyłki zmuszają recenzenta do wzmożonej uwagi. Na przykład 2H-PFP (1,1,3,3,3,-pentafluoropropen) ma różne nr: **79, 126** i znów **79** na str. 37, 57 i 71. Podobnie HFP (heksafluoropropen) na str. 38, 57 i 71, to odpowiednio **86, 125** i znów **86**. Te szczegółowe uwagi prześlę bezpośrednio Doktorantowi.

Te uwagi nie obniżają mojej wysokiej oceny pracy doktorskiej mgr Bartosza MARCINIAKA. Doktorant wykazał się bardzo dobrym opanowaniem metod syntetycznej chemii organicznej, ze szczególnym uwzględnieniem chemii fluoru, a także preparatyki pochodnych glukozy. Dyskusja ciekawych wyników poddanych wcześniej krytycznej ocenie doprowadziła w efekcie do ciekawych ustaleń naukowych o dużym znaczeniu praktycznym.

Rezultaty badań mgr MARCINIAKA przedstawione w jego pracy doktorskiej stały się częścią publikacji wysłanej do druku.

Reasumując, chciałbym stwierdzić, że uzyskane i przedstawione w pracy doktorskiej wyniki mają wysoką rangę naukową i w mojej ocenie praca doktorska mgr Bartosza MARCINIAKA spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim przez ustawę o stopniach i tytule naukowym. Przedstawiam Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu wniosek o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego i przeprowadzenie publicznej obrony tej pracy.



Prof. dr hab. Wojciech T. Markiewicz

Instytut Chemii Bioorganicznej

Polska Akademia Nauk

Noskowskiego 12, 61-704 Poznań

tel.: 61 8528503 wew. 180, faks.: 61 8520532

e-mail: markwt@ibch.poznan.pl