



Politechnika Wroclawska

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Moniki Bilskiej

„Addukty chiralnych amin drugorzędowych z 1,1,3,3,3-pentafluoropropenem oraz heksafluoropropenem – synteza i zastosowanie w reakcjach fluorowania”

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska autorstwa Pani mgr Moniki Bilskiej poświęcona jest syntezie nowych czynników fluorujących z grupy α -fluoroamin oraz sprawdzenia ich skuteczności oraz selektywności w reakcjach dehydroksyfluorowania.

Badania tego typu prowadzone są od wielu lat w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem Prof. Henryka Koroniaka, twórcy szkoły chemii związków fluoroorganicznych w Polsce i dobrze wpisują się w nowatorski nurt badań interdyscyplinarnych, obejmujących poszukiwania na szeroką skalę nowych chiralnych fluoropochodnych o aktywności biologicznej.

Pani mgr Monika Bilaska postawiła sobie za cel zbadanie regio- oraz stereoselektywności reakcji fluorowania trzeciorzędowych alkoholi, pochodnych di-*O*-izopropylidenoheksosfuranozy, a także ustalenie mechanizmu, według którego przebiega reakcja dehydroksyfluorowania tych alkoholi. Substratami w syntezie reagentów o zaplanowanych właściwościach fluorujących były wybrane chiralne drugorzędowe aminy alifatyczne: *S*-(-)-*N*-metylo-1-fenyl-2-pirolidynoaminy oraz jej *R*-(+)-enancjomer, a także aminy cykliczne pochodne *L*-proliny oraz węglowodanów posiadających czynnik steryczny przy atomie azotu. Do sprawdzenia skuteczności i selektywności nowych czynników fluorujących doktorantka wybrała mieszaniny racemiczne prostych alkoholi drugorzędowych w celu zbadania wpływu obecności centrum stereogenicznego w cząsteczce czynnika fluorującego na stereoselektywność reakcji dehydroksyfluorowania.

Dysertacja liczy dwieście sześćdziesiąt osiem stron (!) i podzielona jest na trzy główne części: literaturową, dyskusję i omówienie wyników oraz doświadczalną. W części literaturowej liczącej 82 strony Autorka po wstępie i celu pracy omówiła właściwości fizykochemiczne fluoru i wiązania C-F oraz zastosowania związków fluoroorganicznych w medycynie i innych gałęziach przemysłu chemicznego. Opisane tutaj zostały także doniesienia

literaturowe wprowadzenia atomu fluoru do cząsteczki związku organicznego ze szczególnym uwzględnieniem reakcji addycji do wiązania podwójnego, reakcji sprzęgania, substytucji elektrofilowej i nukleofilowej. Kolejny rozdział poświęcony jest właściwościom i zastosowaniu w syntezie organicznej fluorowanych amidów jako bloków budulcowych i nukleofilowych odczynników w reakcjach trifluorometylowania. Część pierwszą zamyka rozdział omawiający doniesienia literaturowe dotyczące chiralnych amin oraz zastosowania ich w enancjoselektywnej syntezie organicznej. Doktorantka opisuje w tym fragmencie rozprawy najnowsze doniesienia literaturowe (większość po 2000 roku) wykorzystania L-proliny jako katalizatora w reakcji α -fluorowania aldehydów oraz syntezie optycznie czynnych fluorków alilowych i propargilowych.

Podsumowując tę część pracy, popartą 123 cytowaniami doniesień literaturowych (wszystkich cytowań w rozprawie jest 162), uważam, że charakteryzuje się ona trafnym doбором przykładów i dobrze wprowadza czytelnika w tematykę realizowanych przez doktorantkę badań.

Na kolejnych 85 stronach w rozdziale 5. „Dyskusja i omówienie wyników” Pani mgr Monika Bilaska przedstawiła swoje własne dokonania w realizacji postawionego przez siebie celu. Ten fragment dysertacji zawiera cztery podrozdziały. W pierwszym Autorka prezentuje reakcję otrzymywania trzeciorzędowych alkoholi pochodnych di-*O*-izopropylidenoheksafuranozy **99**, **175**, **176** i **177** potwierdzając ich struktury pełnymi analizami spektroskopowymi. Należy tutaj podkreślić, że otrzymany przez Doktorantkę związek **176** jest pochodną nową, dotychczas nieopisaną w literaturze. W reakcji Grignarda Doktorantka otrzymała tylko po jednym diastereoizomerze o absolutnej konfiguracji *3S* nowo tworzącego się centrum stereogenicznego, co potwierdziła precyzyjna analiza widm NMR. Następnie alkohole te poddane zostały dehydroksyfluorowaniu z odczynnikami DAST i PFPDEA uzyskując nowe fluorowe pochodne węglowodanów **100**, **178**, **179** i **180**. Fragment ten wzbudził mój podziw i uznanie, ponieważ Pani mgr Monika Bilaska w perfekcyjny sposób za pomocą analizy ^1H , ^{13}C , ^{19}F NMR oraz przedstawionych mechanizmów reakcji ustaliła absolutną konfigurację przy atomie węgla C-3 jako *3R* oraz wyjaśniła tworzenia się pochodnej **101** o konfiguracji *E* grupy fluorometylowej w przewodzie. Lekką wątpliwość budzi tutaj fakt sugestii, iż inwersja konfiguracji absolutnej przy atomie C-3 w reakcji fluorowania alkoholi alilowych przebiega zgodnie z mechanizmem $\text{S}_{\text{N}}1$, ale tę kwestię pozostawiam do wyjaśnienia.

W kolejnych dwóch podrozdziałach opisane zostały reakcje fluorowania prostych alkoholi znanymi i nowo otrzymanymi czynnikami oraz synteza innej klasy czynników fluorujących opartych na drugorzędowych aminach pochodnych di-*O*-izopropylidenoheksafuranozy i *O*-izopropylidenopentofuranozy. Opis tych badań oraz interpretacja wyników nie budzą większych zastrzeżeń (drobne zastrzeżenia przytoczę w

dalszej części recenzji). Na specjalną pochwałę w pracy laboratoryjnej Doktorantki zasługuje fakt stoczenia heroicznego boju z wszechobecną wilgocią i problemem otrzymywania niepożądaných amidów w produktach reakcji. Pocieszeniem tego nieoczekiwanego rezultatu jest analiza konformacyjna otrzymanych rotamerów, którą Autorka przeprowadziła w sposób perfekcyjny pokazując jak pomocne i przydatne w tym zakresie są metody spektroskopowe, w szczególności technika NMR.

W tym fragmencie oceny rozprawy pozwolę sobie na jedną uwagę. Kiedy Doktorantka opisuje kolory otrzymanych produktów robi to precyzyjnie (żółty, kremowy, itp.), natomiast kiedy charakteryzuje woń otrzymanego związku używa sformułowania „charakterystyczny zapach”, co dla specjalisty z chemii sensorycznej, ale i również czytelnika nie jest informacją precyzyjną.

Rozdział 5 kończy opis kolejnego ważnego nurtu badań własnych Autorki a mianowicie stereo- oraz regiostereoselektywności reakcji dehydroksyfluorowania drugorzędowych chiralnych alkoholi, pochodnych 1,2-*O*-izopropylidenoglicerolu. Doktorantka nie uzyskała oczekiwanego wyniku i była zmuszona stwierdzić, iż obecność centrum stereogenicznego w cząsteczce odczynnika fluorującego **203** oraz **205+206** nie wpływa znacząco na stereoselektywność reakcji fluorowania. Niemniej jednak uzyskane przez Panią mgr Monikę Bilską wyniki są interesujące i posiadają elementy nowości naukowej. Niekwestionowanym osiągnięciem w tym obszarze badań własnych autorki jest otrzymanie i przetestowanie w reakcjach fluorowania nowych dotychczas nieopisanych w literaturze fluoropochodnych.

Opisywane w całym rozdziale 5 badania charakteryzują się głęboko przemyślaną strategią postępowania, eliminującą wszystkie elementy procedur wpływające na negatywne wyniki założonego celu. W tym miejscu pragnę podkreślić, że Doktorantka wykazała się dużą wiedzą z zakresu prowadzenie niezbyt łatwych reakcji w środowisku bezwodnym, ale również umiejętnościami wykonania zaplanowanych reakcje w sposób, który pozwala na jednoznaczną interpretację uzyskanych wyników. Należy wyróżnić tutaj ogrom pracy syntetycznej a w szczególności żmudną procedurę izolowania czystych produktów z mieszanin poreakcyjnych. Doktorantka zastosowała w tym obszarze badań pomocne metody analityczne (TLC, GC, CG/MS). Mocną stroną całej dysertacji jest wzorcowa interpretacja widm spektroskopowych IR, ¹H NMR, ¹³C NMR i ¹⁹F NMR, pozwalających ustalić i potwierdzić struktury oraz stereochemię tworzących się produktów w prowadzonych reakcjach chemicznych.

W ostatniej części dysertacji autorka opisuje szczegółowo wszystkie przeprowadzone eksperymenty, podając dokładne procedury ich otrzymane oraz charakterystykę otrzymanych związków i mieszanin, wydajność reakcji (często określana na podstawie analizy spektroskopowej ¹⁹F NMR), skręcalność właściwą, temperaturę wrzenia/topnienia oraz dane

spektralne (^1H , ^{13}C , ^{19}F NMR, GC/MS, HRMS). Zawarte w tej części są rozdziały podsumowania i wniosków oraz bibliografia (162 pozycje).

Czytając recenzowaną rozprawę zauważyłem, że autorka nie ustrzegła się pewnych błędów, które w większości wynikają z mało precyzyjnej korekty. Najczęściej powtarzającym się błędem jest określenie „centrum chiralne” zamiast „centrum chiralności” bądź „centrum sterogeniczne”. Słowo „pokierowane” jest chyba neologizmem, może lepsze byłoby słowo „podyktowane” (str. 97, 254). Tytuł rozdziału 4.4.1.2. Powinien mieć zapis *gem*-Dimetylo-1-en-7-ynoaminy. „Do dziś” czy „do dzisiaj” to wątpliwość do dyskusji. (str. 15). 5-Aldehyd-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- α -D-ksylofuranosa **215** powinien mieć nazwę 5-Formylo-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- α -D-ksylofuranosa **215** (str. 131). Konfiguracja *allo* węgla C-3, czy konfiguracja *allo* atomu węgla C-3 (str. 141) ? Błąd w tekście powołanie się na schemat 100 (str. 155). Przy pomocy (kogo), za pomocą (czego) (str.173). Brak jest również numerów związku przy niektórych nazwach w tekście. W spisie literatury Autorka nie zastosowała w kilku przypadkach odpowiednich skrótów czasopism zgodnie z ISI (listą filadelfijską), tytułów cytowanych prac oraz stron końcowych tych artykułów, co jest ostatnio wymogiem redakcyjnym większości czasopism o zasięgu międzynarodowym. Błędy te jednak w żadnym stopniu nie obniżają wartości naukowej rozprawy doktorskiej mgr Moniki Bilskiej

Obiektywną miarą naukową wartości rozprawy doktorskiej przedstawionej przez Panią mgr Monikę Bilską jest to, że zawarte w niej wyniki zostały częściowo opublikowane w jednym czasopiśmie z list filadelfijskiej (*J Fluorine Chem*) oraz były prezentowane na pięciu konferencjach międzynarodowych i czterech krajowych. Mam nadzieję, że tak bogaty materiał badawczy znajdzie odzwierciedlenie w kolejnych publikacjach.

Podsumowując moją ocenę stwierdzam, że recenzowana praca doktorska spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim i dlatego wnoszę do wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Pani mgr Moniki Bilskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

S. do dr. Bilskiej