

Prof. UAM dr hab. Lech Celewicz  
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza  
Wydział Chemii  
ul. Grunwaldzka 6  
60-780 Poznań

Poznań, 17.09.2012

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Moniki Bilskiej  
z tytułem „Addukty chiralnych amin drugorzędowych z  
1,1,3,3,3-pentafluoropropenem oraz heksafluoropropenem – synteza i zastosowanie w  
reakcjach fluorowania”**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Moniki Bilskiej została wykonana pod kierunkiem Prof. dr. hab. Henryka Koroniaka w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Praca w głównej części dotyczy reakcji dehydroksyfluorowania chiralnych alkoholi z użyciem nowych reagentów fluorujących otrzymywanych z 1,1,3,3,3-pentafluoropropenu i heksafluoropropenu oraz chiralnych amin drugorzędowych. Rozprawa nawiązuje do ważnego nurtu badań, aktualnego w literaturze światowej – syntezy asymetrycznej związków fluoroorganicznych.

Rozprawa doktorska mgr Moniki Bilskiej liczy 268 stron i składa się z trzech głównych segmentów: części literaturowej (str. 23-81) poprzedzonej wykazem stosowanych skrótów i symboli (str. 11-12), wstępem (str. 15) i rozdziałem „Cel pracy” (str. 19-20), części: „Dyskusja i omówienie wyników” (str. 85-166) oraz części eksperymentalnej (str. 169-249). Pracę zamyka rozdział „Podsumowanie wyników i wnioski” (str. 253-257) i wykaz cytowanej literatury (str. 261-268) obejmujący 162 pozycje. Ponadto, do pracy zostało dołączone streszczenie w języku angielskim (3 strony). Rozprawa jest zatem zbudowana w sposób tzw. klasyczny z dosyć dobrym zachowaniem proporcji pomiędzy poszczególnymi częściami.

W części literaturowej Doktorantka przedstawiła specjalne właściwości fluoru jako pierwiastka i atomu fluoru jako podstawnika w związkach organicznych związane z jego rozmiarem i wysoką elektroujemnością. Zwróciła też uwagę na liczne zastosowania związków fluoroorganicznych, a w szczególności na ich rolę w medycynie. Następnie zostały zaprezentowane metody wprowadzania fluoru do związków organicznych: reakcje addycji do układów nienasyconych, reakcje sprzęgania i substytucji elektrofilowej oraz nukleofilowej. Szeroko zostały omówione reagenty fluorujące stosowane w reakcji dehydroksyfluorowania

alkoholi takie jak na przykład: dietyloaminotrifuorek siarki (DAST) i jego pochodne, reagent Olah'a (kompleks polifluorowodoru z pirydyną) oraz reagenty z grupy  $\alpha$ -fluoroalkiloamin (odczynniki Yarovenko-Raksha, Petrova i Ishikawy). Obszernie zostały przedstawione mechanizmy reakcji dehydroksyfluorowania z udziałem  $\alpha$ -fluoroalkiloamin i DAST. Kolejne rozdziały części literaturowej poświęcone są enancjoselektywnym reakcjom  $\alpha$ -fluorowania aldehydów i syntezie chiralnych fluorków allylowych i propargilowych z wykorzystaniem pochodnych L-proliny jako katalizatorów.

Ogólnie pragnę wyrazić opinię, że część literaturowa rozprawy została dobrze zaplanowana i opracowana, a poruszane zagadnienia mają bezpośrednie odniesienie do badań własnych Doktorantki. Niemniej jednak chciałbym zauważyć, że w tej części pracy występuje szereg drobnych błędów i nieścisłości jak na przykład:

- na Schemacie 1 są niewłaściwie użyte trzy strzałki rezonansowe, natomiast zamiast strzałek równowagi powinna wystąpić strzałka rezonansowa (str. 25),
- na Schemacie 3 zamiast strzałek równowagi powinny pojawić się strzałki rezonansowe (str. 26),
- zamiast sformułowania „...wyizolowano pięć pochodnych 5-fluorouracylu...” powinno być użyte „...wyizolowano 5-fluorouracyl i cztery jego pochodne...” (str. 28),
- stwierdzenie, że 30% leków zawiera w swoim składzie związki fluoroorganiczne” uważam za przesadzone; w Polsce zarejestrowanych jest ok. 6000 leków syntetycznych, zatem 150 związków fluoroorganicznych stosowanych jako leki stanowiłoby ok. 2,5% (str. 29),
- zamiast określenia „synteza wiązania C-F” powinno raczej być użyte „tworzenie wiązania C-F” (str. 34),
- brak wiązania podwójnego we wzorze związku **25** (Rysunek 7, str. 37),
- niejasny wzór związku **88** (Schemat 32, str. 54),
- niewłaściwy zapis stanu przejściowego, powinno wystąpić co najmniej jeszcze jedno wiązanie zaznaczone linią przerywaną pomiędzy atomem azotu i wodoru (Schemat 36, str. 59 i Schemat 40, str. 62),
- związek **158** trudno uznać za siliłową pochodną L-proliny (str. 74),
- zamiast numeru związku **164** powinien być numer **166** (str. 77, wiersz 9),

- związek **166** nie jest składnikiem leków stosowanych w leczeniu astmy, lecz analogiem danazolu, leku który hamuje syntezę i uwalnianie gonadotropin oraz syntezę hormonów jajnika ( Rysunek 16, str.77).

W części pracy zatytułowanej „Dyskusja i omówienie wyników” Doktorantka przedstawiła w pierwszym rozdziale wyniki badań nad reakcją dehydroksyfluorowania serii czterech alkoholi trzeciorzędowych pochodnych 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-heksofuranazy, tj. 3-*C*-winylo-, 3-*C*-fenyloetynylo-, 3-*C*-(*E*)-styrylo- i 3-*C*-fenylo-1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranazy (odpowiednio związków **99**, **175-177**) z wykorzystaniem dietyloaminotrifuorku siarki (DAST) i *N,N*-dietylo-1,1,3,3,3-pentafluoropropylaminy (PFPEA) jako reagentów fluorujących. W rezultacie reakcji powstawał jako główny produkt fluorek będący diastereoizomerem o konfiguracji 3*R* (na atomie węgla 3*C* dochodziło do odwrócenia konfiguracji). Ten interesujący wynik, Doktorantka wyjaśniła proponując elegancki mechanizm reakcji, w którym kluczową rolę odgrywa karbokation allilowy stabilizowany przez wolne pary elektronowe atomu tlenu przy atomie C-2 pierścienia cząsteczki cukru (efekt stereoelektronowy). Ustalono, że reakcja dehydroksyfluorowania pochodnej 3-*C*-winylowej **99** oprócz 3-fluoro-glukofuranazy (**100**) prowadzi do 3-*C*-(2-fluoroetylideno)heksofuranazy (**101**). Ponadto stwierdzono, iż reakcje fluorowania związków **175-177** lepiej wypadły przy użyciu DAST niż PFPEA, jedynie w przypadku związku **99** fluorowanie z zastosowaniem PFPEA dało lepsze rezultaty.

Doktorantka twierdzi, że otrzymane fluorowane pochodne furanozy (**100**, **101**, **178-180**) mogą znaleźć zastosowanie w syntezie analogów nukleozydów – możliwe, ale na pewno nie jest to proste przedsięwzięcie.

W drugim rozdziale „Dyskusji i omówienia wyników” Doktorantka zaprezentowała wyniki badań nad reakcją dehydroksyfluorowania chiralnych alkoholi drugorzędowych w postaci mieszanin racemicznych (2-oktanolu, 1-fenyletanolu i 1-fenylpropan-2-olu) z wykorzystaniem adduktów 1,1,3,3,3-pentafluoropropenu (PFP) i heksafluoropropenu (HFP) z chiralnymi aminami [*R*- i *S*-*N*-metylo-1-fenyletyloaminą, estrem etylowym L-proliny i *S*-2-(difenyloetylo)pirolidyną]. Ustalono, że addukty PFP i HFP z wymienionymi aminami są efektywnymi reagentami fluorującymi o porównywalnej skuteczności do znanych odczynników z grupy  $\alpha$ -fluoroamin. Ponadto stwierdzono, że użyte chiralne reagenty fluorujące nie miały wpływu na stereochemię reakcji dehydroksyfluorowania wymienionych alkoholi, albowiem otrzymane fluorki były mieszaninami racemicznymi.

W trzecim rozdziale „Dyskusji i omówienia wyników” Doktorantka przedstawiła syntezę adduktów drugorzędowych chiralnych amin wywodzących się z pochodnych furanozy [5-(*N*-benzylo)- i 5-(*N*-izopropyl)-amino-5-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- $\alpha$ -D-ksylofuranazy, odpowiednio związki **217** i **219**] z 1,1,3,3,3-pentafluoropropenem (PFP) i heksafluoropropenem (HFP). Wybór chiralnych amin pochodnych furanozy uzasadniony został zamiarem otrzymania reagentów fluorujących z grupy  $\alpha$ -fluoroamin z objętościowym podstawnikiem przy atomie azotu, poza tym posiadającym więcej niż jeden chiralny atom węgla. Jednak otrzymane addukty (**225**, **227**, **229** i **231**) nie ulegały reakcji dehydroksyfluorowania z 1-fenylotanołem. *Notabene*, Doktorantka nie przedstawiła próby wyjaśnienia tego faktu eksperymentalnego. Natomiast, próba otrzymania adduktów PFP i HFP z pochodnymi furanozy posiadającymi podstawnik alkiloaminowy lub alkiloaryloaminowy w pozycji 3C [3-(*N*-benzylo)- i 3-(*N*-izopropyl)-amino-3-deoksy-1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranaza, odpowiednio związki **222** i **224**] nie powiodła się, jak wyjaśnia Doktorantka, ze względów sterycznych.

Po lekturze drugiego rozdziału nasunęło mi się pytanie: czy Doktorantka, bogatsza o zdobyte doświadczenia, może zaproponować rozwiązanie postawionego problemu, tj. stereoselektywnego dehydroksyfluorowania chiralnych alkoholi drugorzędowych?

Częściowo odpowiedzią na powyższe pytanie są wyniki badań przedstawione w rozdziale czwartym „Dyskusji i omówienia wyników” dotyczące reakcji dehydroksyfluorowania drugorzędowych chiralnych alkoholi – pochodnych 1,2-*O*-izopropylideno-glicerolu, które posiadają podstawniki: fenyłowy, benzyłowy, fenyloetynyłowy i styryłowy w pozycji 3 z wykorzystaniem jako reagentów fluorujących adduktów 1,1,3,3,3-pentafluoropropenu (PFP) i heksafluoropropenu (HFP) z *S*-2-(difenylometylo)pirolidyną oraz innych, znanych czynników fluorujących takich jak: DAST, odczynnik Ishikawy i PFPDEA. Uzyskane wydajności reakcji fluorowania powyższych alkoholi sugerują, że nowe reagenty fluorujące swoją skutecznością dorównują znanym reagentom. Co więcej, zaobserwowano, że reakcje są w pewnym stopniu stereoselektywne, w przypadku użycia do reakcji alkoholu z podstawnikiem 3-fenyłowym tworzył się w przewodzie fluorek będący diastereoizomerem o konfiguracji *erythro*, natomiast w przypadku alkoholi z podstawnikami: 3-fenyloetynyłowym i 3-styryłowym tworzyły się w przewodzie fluorki będące diastereoizomerami *treo*. Uzyskany efekt nadmiaru diastromerycznego, Doktorantka wyjaśniła podając mechanizm reakcji fluorowania z udziałem karbokationu na atomie węgla 3-C stabilizowanego przez orbitale atomu tlenu pierścienia dioksolanowego i w różnym stopniu osłanianego przez podstawniki w pozycji 3.

W powyżej skomentowanej części pracy „Dyskusja i omówienie wyników” zauważyłem szereg drobnych błędów i nieścisłości jak na przykład:

- na Schemacie 62 (str. 85) między reagentami powinno się pojawić słowo „lub” inaczej rozumie się, że wszystkie cztery reagenty zostały użyte po kolei, podobna sytuacja występuje na Schemacie 96, ponadto brakuje wyjaśnienia jakie podstawniki się kryją pod symbolem R (str. 143),
- odnośniki literaturowe zamiast wymieniać po kolei należało podać w zakresie 128-130 (str. 87),
- na Rysunku 18 (str. 89) brak jest zaznaczonych wiązań pomiędzy atomami wodoru  $H_2$  i  $H_4$  a odpowiednimi atomami węgla, podobnie na Schemacie 66 (str.96),
- zamiast sformułowania „trzeciorzędowy atom fluoru” należało użyć „atom fluoru związany z trzeciorzędowym atomem węgla” (str. 94),
- w tytule rozdziału 5.2 powinno być dodany zwrot: „... i chiralnych amin” (str. 102),
- wielokrotnie występuje błąd w nazwie związku zamiast „2-fenyletanol” powinno być „1-fenyletanol”; albowiem 2-fenyletanol jest związkiem niechiralnym (str. 102 i szereg innych).

W części eksperymentalnej pracy Doktorantka precyzyjnie przedstawiła procedury otrzymywania nowych związków oraz podała ich charakterystykę spektroskopową ( $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR,  $^{19}F$  NMR, IR i MS), z tej części rozprawy przebiega solidny warsztat pracy. Na podkreślenie zasługuje swobodne posługiwanie się spektroskopią  $^{19}F$  NMR, nawet do bieżącej kontroli przebiegu reakcji. Odnośnie niedociągnięć w tej części pracy, chciałbym jedynie zauważyć, że Doktorantka przy opisie fazy ruchomej stosowanej do chromatografii kolumnowej nie podaje, że jej składniki występują w stosunkach objętościowych.

Ogólnie chciałbym stwierdzić, że praca wykonana jest na wysokim poziomie badawczym, napisana jest starannie, dobrym językiem i czyta się ją z zainteresowaniem. Rozprawa jest dobrze opracowana pod względem graficznym, zawiera 51 rysunków, 145 schematów i 31 tabel.

Rezultaty zawarte w pracy doktorskiej zostały już opublikowane w postaci jednego artykułu w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym: *J. Fluorine Chem.*, ponadto były prezentowane na licznych konferencjach naukowych (9 wystąpień).

Podsumowując, rozprawę doktorską mgr Moniki Bilskiej, z uwagi na liczne osiągnięcia badawcze o charakterze istotnych nowości naukowych, oceniam jako bardzo wartościową.

Przedstawione uwagi krytyczne w znacznym stopniu tej oceny nie umniejszają. W moim przekonaniu przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia w całej rozciągłości wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki” (Dz. U. nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami). W związku z tym stawiam wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. UAM dr hab. Lech Celewicz

