



Lublin, 12.09.2022

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr inż. Anny Brol, zatytułowanej "Jony 1-fosfonoalkilowe jako reaktywne intermediaty w reakcjach heterolizy wiązania węgiel-heteroatom", wykonanej w Katedrze Chemii Fizycznej i Kwantowej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem dr hab. inż. Tomasza K. Olszewskiego, profesora uczelni

Związki fosforoorganiczne od wielu lat są obiektem badań wielu grup badawczych na całym świecie. Powodem tego jest duże znaczenie tego typu połączeń zarówno w przyrodzie jak i w życiu człowieka. Wymienić tutaj można chociażby obecność atomów fosforu w strukturze DNA i RNA, w których reszty kwasu fosforowego pełnią funkcję łącznika dla reszt cukrowych. W literaturze można znaleźć ogromną ilość prac, w których badania nad DNA lub RNA lub też monomerami i analogami monomerów w których wykorzystywane są fragmenty związków fosforoorganicznych. Z drugiej strony jest ogromna ilość prac, w których organiczne związki fosforu były wykorzystane w syntezie organicznej, zarówno jako odczynniki (reakcja Wittiga i reakcje pokrewne, Mitsunobu, Appela itd.) ale też jako ligandy w katalizie metaloorganicznej i organokatalizatory. Należy do tego dodać mniej oczywiste zastosowania w przemyśle i życiu codziennym jako, na przykład, uniepalniacze, środki ochrony roślin, cieczy do układów hydraulicznych, czynniki zapobiegające korozji, środki obniżające tarcie i wiele, wiele innych. Tak szerokie zastosowanie związków fosforoorganicznych stwarza konieczność poznania ich właściwości, zarówno fizykochemicznych jak i reaktywności, gdyż posiadanie takiej wiedzy może pomóc w rozwiązaniu problemów, z którymi mogą się spotkać osoby użytkujące tego typu produkty. Z tego też powodu podjęta przez Doktorantkę decyzja o zbadaniu bardzo szczególnej reaktywności pochodnych kwasów α -aminofosfonowych, analogów aminokwasów, oraz pochodnych kwasów α -hydroksyfosfonowych można jak najbardziej uznać za aktualny i ważny problem badawczy w chemii związków fosforoorganicznych. Z drugiej strony, muszę przyznać, problem, którego rozwiązania Doktorantka zdecydowała się podjąć, a właściwie udowodnić pewną koncepcję w reaktywności badanych związków, jest bardzo nietypowy.

Układ pracy przedstawionej do recenzji jest klasyczny, z podziałem na część literaturową, badania własne oraz część eksperymentalną. Cechą wyróżniającą niniejszą pracę jest znaczna ilość miejsca poświęcona przedstawieniu tez dotyczących zakładanej reaktywności podczas omawiania wyników dla różnych badanych klas związków. Jest to jednak akceptowalne z uwagi na nietypowe założenie przyjęte przez Doktorantkę. Głównym założeniem rozprawy doktorskiej jest znalezienie dowodów na powstawanie karbokationów, określanych przez Doktorantkę kationami 1-fosfonoalkilowymi, w warunkach badanych reakcji. Stąd też część literaturowa poświęcona została omówieniu problematyki karbokationów. Doktorantka w tej części omówiła kwestię klasyfikacji karbokationów z uwagi na walencyjność/stożek koordynacji, metod otrzymywania klasycznych karbokationów, struktury karbokationów oraz dowody na ich istnienie, zarówno analityczne jak i bazujące na tworzących się produktach reakcji. W kolejnej części rozdziału poświęconego



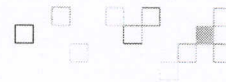
badaniom literaturowym doktorantka omówiła typowe reakcje, którym mogą ulegać karbokationy, poddała dyskusji czynniki stabilizujące karbokationy a w następnym rozdziale przybliżyła kwestię istnienia karbokationów zawierających elektroujemne podstawniki w najbliższej sferze koordynacyjnej dodatnio naładowanego atomu węgla. W tym rozdziale najwięcej miejsca poświęcone zostało omówieniu badań nad możliwością generowania kationów w pozycji α do różnych grup fosforowych, przy czym w większości wypadków struktura substratów była bardzo specyficzna i zawierała podstawnika aromatyczny na węglu α . Zawarte w tej części treści były dla Doktorantki bodźcem do podjęcia badań na innych klasach związków, które były pochodnymi kwasów α -aminofosfonowych o zróżnicowanym schemacie podstawienia na atomie azotu.

Podsumowując część literaturową pracy należy zaznaczyć raczej skromny jej rozmiar. Podstawowe informacje dotyczące ogólnych właściwości karbokationów, ich reaktywności i struktury są opisane w sposób lakoniczny ale wystarczający do zrozumienia istoty problemu. Na tym etapie Doktorantka dość intensywnie posługuje się odniesieniami do klasycznych podręczników z kursu podstawowego chemii organicznej. Z kolei w części dotyczącej badań nad powstawaniem karbokationów funkcjonalizowanych grupami fosforowymi ilość omówionych danych literaturowych jest niewielka, gdyż prawdopodobnie jest to całość, którą udało się Doktorantce odnaleźć w zasobach literaturowych. Kwestie wymagające ustosunkowania się Doktorantki przedstawiłem poniżej.

1. W schematach na stronach 30 i 31 Doktorantka stosuje nietypowy zapis fosforowej grupy jako PO_3Et_2 . Przyznam się, że nigdy nie widziałem takiego zapisu, raczej było to zapisane w formie $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, co oddaje strukturę tego ugrupowania. Jest to o tyle nietypowy zapis, że na tych samych schematach Doktorantka grupę karbonylową wyróżnia.
2. Na Schemacie 28 związek oznaczony jako **4b** nie miałby szansy się utworzyć.
3. Na stronie 32 i późniejszych Doktorantka dla związku **7** stosuje nietypową nazwę – kwas nitrylotris(metylofosfonowy). Proszę o ustosunkowanie się, czy ta nazwa jest poprawna.

Część badawczą Doktorantka podzieliła na cztery rozdziały, w których omawiane były wyniki badań nad różnymi α -funkcjonalizowanymi pochodnymi kwasów fosfonowych. W pierwszej kolejności Doktorantka zbadała możliwość rozpadu kwasów α -aminofosfonowych, o różnym stopniu podstawienia na atomie azotu, z utworzeniem odpowiedniego karbokationu na atomie węgla α względem grupy fosforowej. W początkowym etapie badań Doktorantka prowadziła reakcje w obecności kwasu fosforowego(III) oraz kwasu solnego, co było uwarunkowane chęcią otrzymania produktów zawierających trzy grupy fosforowe w cząsteczce. Z wcześniejszych badań prowadzonych przez Doktorantkę jeszcze w ramach pracy magisterskiej wynikało, iż takie związki zawierające podstawnik alifatyczny lub aromatyczny przy jednym z węgli α wykazywały obiecujące właściwości aplikacyjne. W każdym z badanych przypadków Doktorantka uzyskiwała mieszaninę różnych produktów, z tym, że najczęściej głównymi składnikami mieszanin były produkty inne od pożądanych. Generalna konkluzja wynikająca z analizy wyników w tej części pracy jest taka, że związki tego typu nie tworzą karbokationów na węglu α względem grupy fosforowej oprócz jednego przypadku omówionego na stronie 54, na Schemacie 63. Wydaje mi się jednak, że powstawanie tych produktów można wytłumaczyć w inny sposób, co omówię w późniejszej części recenzji.

W drugim rozdziale Doktorantka przedstawiła wyniki badań rozpadu α -fosforylowanych soli amoniowych. Według Doktorantki, związki tego typu powinny zdecydowanie łatwiej ulegać postulowanej dysocjacji z wytworzeniem poszukiwanego karbokationu. W tym przypadku problemem okazała się sama synteza substratów do badań, dlatego też ostatecznie Doktorantka wykorzystała różne substraty, zawierające odpowiednio di lub monoestry kwasów fosfonowych oraz kwasy fosfonowe zawierające wbudowany fragment soli amoniowej w cząsteczce. Badania prowadzone w obecności mocnego kwasu pokazały, że tego typu związki są stabilne w tego typu warunkach poza jednym bardzo specyficznym substratem. Analogiczne reakcje prowadzone w środowisku zasadowym również wskazywały na trwałość substratów na działanie zasady, jedynie 3 badane związki ulegały przekształceniom. Doktorantka postuluje



tworzenie się karbokationu (!) w środowisku zasadowym, który w następnej kolejności ulega reakcji addycji jonu wodorotlenowego lub też reakcji eliminacji (strona 93, Schemat 132).

Trzeci rozdział poświęcony jest badaniom reaktywności kwasów α -aminofosfonowych w obecności kwasu azotowego(III), co słusznie będzie prowadzić do powstawania odpowiednich soli diazoniowych. Związki tego typu znane są w klasycznej chemii organicznej jako względnie nietrwałe i ulegające spontanicznemu odszczepieniu cząsteczki azotu i utworzeniu odpowiedniego karbokationu. Wyniki wskazywały, że główny kierunek przekształcenia badanych związków to tworzenie się odpowiednich kwasów α -hydroksyfosfonowych aczkolwiek dało się także zauważyć tworzenie się produktów eliminacji oraz rozerwania wiązania fosfor-węgiel. W jednym przypadku Doktorantka zaobserwowała również tworzenie się produktu przegrupowania. Nietypowym było także zaobserwowanie tworzenia się pochodnych 1,2,5-oksadiazoli.

W ostatnim rozdziale Doktorantka podjęła się zbadania możliwości generowania fosforylowanych kationów z odpowiednich kwasów α -hydroksyfosfonowych. Również i w tym przypadku założenie polegało na obserwacji, iż w klasycznej chemii organicznej alkohole o wyższej rzędowości lub też posiadające w bezpośrednim otoczeniu grupę stabilizującą mogą ulegać dysocjacji w środowisku kwaśnym tworząc odpowiednie karbokationy. Z wyników przedstawionych w rozprawie wyłania się obraz, że wrażliwe na warunki kwaśne były kwasy α -hydroksyfosfonowe posiadające podstawnik aromatyczny na tym samym atomie węgla. Tutaj głównymi produktami były kwasy α -chlorofosfonowe oraz produkty polimeryczne zawierające ugrupowanie fosforowe. Inne z kolei substraty ulegały w danych warunkach rozpadowi do ketonów i kwasu fosforowego(III) lub też do kwasów vinylofosfonowych.

Analizując część badawczą pod kątem wartości merytorycznej należy w tym przypadku wydzielić trzy obszary. Pierwszym obszarem jest część preparatywna, gdzie Doktorantka wykonała olbrzymią pracę mając za zadanie otrzymanie wielu różnych związków, których synteza była albo nieopisana albo opisane procedury były nieprecyzyjne lub wręcz błędne. Pod tym względem należy uznać, że praca zawiera wiele elementów wysoce użytecznych od strony praktycznej. Drugi obszar to wiedza na temat właściwości badanych związków. Abstrahując od celu pracy, wyrażonego w tytule, dane zebrane w rozprawie pozwalają na określenie właściwości związków, a zwłaszcza ich reaktywności w różnych warunkach. Może to być o tyle istotne, gdyż niektóre z nich mogłyby znaleźć zastosowanie w różnych obszarach działalności gospodarczej.

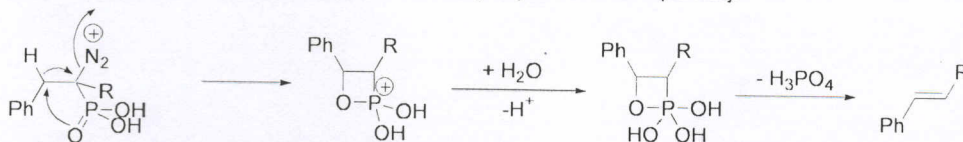
Trzeci obszar jest zawarty w tytule rozprawy, którym to jest poszukiwanie dowodów na istnienie bardzo nietypowych karbokationów, posiadających ugrupowanie fosforowe ba tym samym atomie węgla, co karbokation. Celem nadrzędnym Doktorantki jest znalezienie dowodów na istnienie tego typu produktów przejściowych w warunkach reakcji. Dowodem na istnienie tego typu intermedatów są według Doktorantki produkty reakcji. Obawiam się jednak, że to nie są dowody jednoznacznie świadczące o istnieniu postulowanych karbokationów, ponieważ powstawanie produktów można wytłumaczyć w mniej karkołomny sposób. To, czego z pewnością w pracy zabrakło, to wykorzystania metod obliczeniowych do zweryfikowania postawionej tezy, jak również zweryfikowania proponowanych mechanizmów pod kątem profilu energetycznego. Już w części literaturowej doktorantka wzmiankowała pracę, w której przedstawiono analizę trwałości tego typu karbokationów (strona 31, Fig. 9), z której wynikało, że taki kation jest nietrwały i przekształca się w formę cykliczną trójczłonową z atomem fosforu, tlenu i węgla oraz ładunkiem dodatnim na atomie fosforu a energia stabilizacji jest niesamowicie duża (40-56,8 kcal/mol). Oznacza to ni mniej nie więcej tylko tyle, że kation tego typu nie będzie się tworzył, a zamiast tego będzie zachodził proces najprawdopodobniej wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej lub też przegrupowanie i dalej reakcje następcze.

Analizując poszczególne proponowane mechanizmy, na przykład podany na Schemacie 63 (strona 54), tworzenie produktu **17p** można w łatwy sposób wyjaśnić poprzez katalizowaną kwasem addycję kwasu fosforowego(III) do ketonu z następczą reakcją eliminacji typu E2 powstałego kwasu α -hydroksyfosfonowego. Obecność dużego podstawnika fenyłowego ułatwia w tym przypadku dysocjację

wiązania C-O na trzeciorzędowym atomie węgla. Natomiast postulowana eliminacja reszty kwasu fosforowego(III) z substratu jest jak najbardziej osiągalna, gdyż jest to w zasadzie produkt addycji słabego nukleofila do iminy, który to w przypadku słabych nukleofilów jest procesem odwracalnym. Z kolei w przypadku związku **24i** (strona 65, Schemat 82) tworzenie produktu **17g** raczej zachodzi na drodze analogicznej do mechanizmu E1cB, z tym, że w pierwszej kolejności oprócz protonowania atomu azotu zachodzi enolizacja grupy karboksylowej, co na końcu prowadzi do odtworzenia grupy COOH, utworzenia wiązania podwójnego i eliminacji aminy. Podobnie można wyjaśnić reakcję zaprezentowaną na stronie 86 (Schemat 116).

Na stronie 88, na Schemacie 122 przedstawiona jest reakcja związku **12k** w obecności zasady. Tutaj Doktorantka postuluje powstanie karbokationu (!) (Schemat 132, strona 93), co raczej koliduje z warunkami, w jakich kationy powstają. Powstawanie związku **10p** można wyjaśnić na dwa sposoby. Pierwszy zakłada eliminację reszty fosforowej jako łatwej grupy opuszczającej, co prowadzi do utworzenia analogu enaminy. Jej hydroliza pozwoli otrzymać keton, który w reakcji z anionem kwasu fosforowego(III) daje obserwowany produkt. Alternatywnie, w pierwszym etapie ma miejsce wewnątrzcząsteczkowa substytucja aminy przez anion fosforowy a powstający w ten sposób cykliczny układ z uwagi na znaczne naprężenie ulega spontanicznie otwarciu przez jon hydroksylowy. W tym przypadku pożądane byłoby wykorzystanie metod obliczeniowych do wskazania preferencyjnej ścieżki reakcji. Analogicznie można byłoby wyjaśnić tworzenie produktu **10q**.

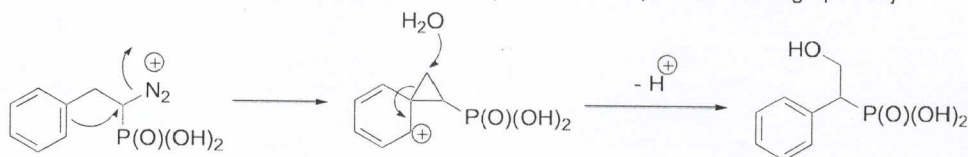
Kolejnym ciekawym schematem jest ten przedstawiony na stronie 110 (Schemat 152). Doktorantka przedstawia tutaj zakładany mechanizm deaminowania kwasu aminobisfosforowego **79k** na drodze rozpadu soli diazoniowej. Jest to reakcja literaturowa, tym niemniej warta odnotowania. Tutaj też jest postulowane tworzenie karbokationu aczkolwiek moim zdaniem ma tu miejsce przegrupowanie, co jest typowe dla soli diazoniowych. Pozwoliłem sobie przedstawić alternatywny mechanizm poniżej.



Proces powyżej zakłada zajście trzech procesów w sposób synchroniczny: eliminacji N_2 , przeniesienia anionu wodorkowego oraz utworzenia wiązania C-O a tym samym szkieletu oksafosfetanu. Po przyłączeniu wody cząsteczka ulega rozpadowi na drodze podobnej do procesu zachodzącego w reakcji Wittiga dając alken i kwas fosforowy. Co do wyników otrzymanych przez Doktorantkę, to obecność zarówno związku **10** jak i związku **17** można wyjaśnić bez konieczności tworzenia karbokationu. Dla związku **10** to byłaby sekwencja wewnątrz i między cząsteczkowej reakcji substytucji nukleofilowej z resztą $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ jako nukleofilem w pierwszym etapie i wodą w drugim. W przypadku związku **17** jest to klasyczna eliminacja typu E2 z wodą jako zasadą. Obecność alkenów w mieszaninie da się wyjaśnić mechanizmem podanym powyżej.

W tym samym kontekście interesująca jest także postulowana reakcja karbokationu z anionem azotowym. Abstrahując od tego, że zgodnie z teorią Pearsona to są odpowiednio mocny kwas i słaba zasada, to czy są jakiegokolwiek doniesienia literaturowe, że anion azotowy reaguje poprzez atom azotu? Równie interesująca jest kwestia reakcji związku nitro **88** z kwasem azotowym(III). Czy są jakieś precedensy w klasycznej chemii organicznej? Również kwestia tworzenia oksadiazoli **90** z kwasów nitrolowych jest intrygująca. Patrząc na strukturę produktu należy zakładać tutaj zachodzenie oksydacyjnej dimeryzacji. Czy są jakieś wyjaśnienia co do powstawania takich produktów? Poza tym, czy są dowody na obecność takich związków w mieszaninie reakcyjnej? Zaproponowany przez Doktorantkę na Schemacie 170 mechanizm tworzenia związku **93** zawierającego zarówno grupę nitrową jak i nitrozową jest wątpliwy ze względu na środowisko reakcji.

Na Schemacie 177 (strona 132) Doktorantka dyskutuje tworzenie się nietypowego produktu reakcji **19hh**, w którym mamy formalnie zamianę miejscami grupy OH i fenylowej. Doktorantka postuluje tworzenie



Ta propozycja zakłada atak podstawnika fenyłowego na węgiel α z utworzeniem bicyklicznego produktu pośredniego, który w następnym etapie ulega reakcji ze słabym nukleofilem odtwarzając układ aromatyczny. Tego typu reaktywność jest typowa dla układów allilowych, jest nawet fragment w podręczniku z chemii organicznej autorstwa Claydena i współpracowników omawiający proces substytucji nukleofilowej z przeniesieniem podstawnika aryłowego.

Również w przypadku badania reaktywności kwasów α -hydroksyfosfonowych otrzymane produkty można wyjaśnić na drodze sekwencji wewnątrz i między cząsteczkowej reakcji substytucji nukleofilowej z resztą $P(O)(OH)_2$ jako nukleofilem w pierwszym etapie i anionem halogenku w drugim. W przypadku produktu przegrupowanego **108** jego powstawanie można wyjaśnić za pomocą mechanizmu przedstawionego powyżej. Alternatywnie, jego powstawanie można byłoby wyjaśnić poprzez addycję Michaela HBr do kwasu winylofosfonowego utworzonego poprzez dehydratację cząsteczki substratu.

Od strony edytorskiej praca jest przygotowana starannie, to samo można powiedzieć o używanym w pracy języku. Co ciekawe, nie ma w pracy zbyt wielu sformułowań żargonowych jak też skrótów myślowych, co czasami stanowi problem w pracy. Z ciekawszych sformułowań, które znalazłem, pozwoliłem sobie wymienić poniżej kilka: „przeszkodzony sterycznie ester” (strona 53), „mieszanie magnetyczne” (strona 111) oraz „chlorowcoalkan” (strona 151). Od strony gramatycznej praca również jest przygotowana poprawnie, co należy zaznaczyć na plus, nie ma tutaj nadmiarowej interpunkcji, co zdarza się rzadko ostatnio. Natomiast, muszę przyznać, niejako problemem dla mnie była obecność bardzo dużej ilości schematów aczkolwiek nie o ilość chodzi, tylko bardziej o to, że Doktorantka bardzo mocno przeplatała te z badań własnych z literaturowymi. Dodatkowo, każdy rozdział badań własnych rozpoczynał się dość znacznym wstępem literaturowym a dodatkowo wplatane były fragmenty związane z preparatyką substratów. Sprawiało to wrażenie natłoku a przez to lekkiego nieuporządkowania.

Reasumując, przedstawiona mi do recenzji praca przedstawia próbę rozwiązania bardzo specyficznego problemu naukowego, który jednak w mojej opinii nie ma odwierciedlenia w faktach. Mimo to praca niesie znaczny ładunek w postaci opracowania syntezy szeregu typów związków fosforoorganicznych, których otrzymanie nie było wcześniej dokumentowane albo dokumentowane w sposób uniemożliwiający odtworzenie. Również poznanie reaktywności otrzymanych klas związków jest istotne z uwagi na duży potencjał aplikacyjny tego typu połączeń. Moim zdaniem praca spełnia wszelkie przesłanki wymagane do nadania Doktorantce stopnia doktora. Dlatego też wnioskuje do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne o dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. inż. Marek Stankevič, profesor uczelni