

dr hab. Jacek Ścianowski

Toruń, 18 sierpnia 2015r.

Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

## Recenzja

**rozprawy doktorskiej Pana mgr Pawła Tokarza pt. „Badania stereochemii addycji *H*-fosfonianów do chiralnych i achiralnych diimin” wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Jarosława Lewkowskiego prof. UŁ, przedstawionej w formie cyklu publikacji wraz z opisem.**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr Pawła Tokarza obejmuje cztery spójne tematycznie publikacje, w tym trzy prace o charakterze eksperymentalnym i jedną pracę przeglądową. Artykuły naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2013-2015 w renomowanych czasopismach z tzw. Listy Filadelfijskiej: *Synlett* (IF = 2,463), *Tetrahedron: Asymmetry* (IF = 2,155) i dwie prace w *Tetrahedron* (IF = 2,641). O wysokim poziomie zaprezentowanych prac może świadczyć suma punktów MNiSW wynosząca 110. Do publikacji został załączony 18 stronicowy opis obejmujący wstęp, omówienie treści poszczególnych prac, podsumowanie i spis literatury. Dodatkowo do pracy autor załączył streszczenie, życiorys oraz spis publikacji i doniesień zjazdowych, a także oświadczenia współautorów opublikowanych prac, które jednoznacznie wskazują na wiodącą rolę Pana mgr Pawła Tokarza w prowadzonych badaniach. Wynika z nich, że większość eksperymentów, analiz i obliczeń kwantowo-mechanicznych oraz prace związane z przygotowaniem manuskryptów do publikacji są jego autorstwa.

Głównym celem recenzowanej pracy było otrzymanie chiralnych  $\alpha$ -aminofosfonianów na drodze addycji *H*-fosfonianów do ugrupowania iminowego. Autor do badań wybrał jako modelowy układ diiminy, otrzymywany w reakcji odpowiednich aldehydów z (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanem. Kolejne prace dotyczyły głównie modyfikacji struktury fragmentów iminowych. Zaplanowane badania wymagały opracowania warunków syntezy, izolowania

produktów i określenia diastereoselekcji reakcji. W literaturze brak było doniesień na temat związków o strukturach zaplanowanych do badań, a podjęta tematyka wpisuje się dobrze w nurt badań realizowanych w grupie prof. Jarosława Lewkowskiego.

Opracowanie syntezy  $\alpha$ -aminofosfonianów na bazie (*R,R*)-diaminocykloheksanu jest interesujące zarówno z uwagi na fakt możliwej aktywności biologicznej otrzymywanych pochodnych, jak również ich potencjalne znaczenie w syntezie asymetrycznej jako fragmentów nowych chiralnych katalizatorów. Ligandy na bazie chiralnych imin, otrzymywanych z (*R,R*)-diaminocykloheksanu z różnymi aldehydami, znalazły szerokie zastosowanie w reakcjach katalitycznej asymetrycznej epoksydacji, azyrydynowaniu, addycjach Michaela, reakcjach Diels-Aldera i innych. W tym kontekście zaproponowany temat jest ważny i bardzo aktualny.

Badania autora zostały zaprezentowane w formie czterech prac. Merytorycznie nie budzą one żadnych wątpliwości. Wyniki podlegały szczegółowej ocenie przez wysokiej klasy recenzentów i wydawców renomowanych wydawnictw. Pierwsza z prac ma charakter przeglądowy i dotyczyła syntezy oraz interesujących aplikacji (*R,R*)-diaminocykloheksanu, substratu wykorzystywanego do syntezy chiralnych diimin, wykorzystywanych w dalszych badaniach doktoranta. Praca jest monoautorska, co świadczy o dobrej orientacji autora w omawianej tematyce i stanowi ciekawe uzupełnienie prac doświadczalnych. Kolejne prace dotyczą badań nad reakcjami addycji *H*-fosfonianów do diimin otrzymywanych z (*R,R*)-diaminocykloheksanu. (*R,R*)-Diamina była wydzielana z mieszaniny diastereomerów, z wykorzystaniem kwasu L-winowego. Odpowiednie diiminy były otrzymywane według procedur opisanych w literaturze. W pierwszej pracy doktorant omawia addycje do diiminy otrzymanej w wyniku reakcji z benzaldehydem. Reakcje prowadzone były bez dodatku rozpuszczalnika z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego, co dobrze wpisuje się w badania nad wykorzystaniem alternatywnych źródeł energii w tzw. „Green Chemistry”. Ta sama metodologia syntezy została wykorzystana w syntezie pochodnych tiofenowych w dalszych badaniach. Do badań doktorant wykorzystał diestry *H*-fosfonianowe z grupami metylowymi, etylowymi, izopropylowymi, benzyłowymi i allilowymi. W każdym przypadku otrzymywał mieszaniny trzech produktów, których skład określał na podstawie widm <sup>31</sup>P NMR. Najlepsze diastereoselekcje uzyskał dla pochodnej allilowej. Na podstawie struktury krystalograficznej wyizolowanych głównych diastereoizomerów i ustalonej konfiguracji

*S,S,R,R* zaproponował mechanizm addycji *H*-fosfonianów do diimin. Założył, że najbardziej korzystna konformacja *syn-syn* diiminy sprzyja atakowi *H*-fosfonianu od strony *si* wiązania azometinowego prowadząc do uzyskania głównego izomeru. W następnej pracy podjął się badań nad addycjami do diimin pochodnych aldehydu salicylowego. W tym przypadku wykazał, że do uzyskania produktu addycji konieczny jest dodatek wodoru sodu. Uzyskane główne produkty miały konfigurację *R,R,R,R*, co wynikało z kompleksowania poprzez diiminy dwóch kationów sodu i *anti-anti* konformację diiminy sprzyjającą atakowi *H*-fosfonianu od strony *re*. W tym przypadku otrzymał znacznie lepsze wyniki diastereoselekcji reakcji, a zawartość głównego produktu, na przykład dla pochodnej etylowej, sięgała 96%. Opracowana metoda ma charakter ogólny i była również przetestowana dla iminy pochodnej aldehydu salicylowego i (*R*)- $\alpha$ -metylobenzyloaminy z dobrą diastereoselekcją. Trzecia praca dotyczyła badań nad addycjami do diimin zawierających w swojej strukturze układy heterocykliczne, pochodne furanowe, tiofenowe i pirolowe. Wyizolowane dominujące diastereoizomery, otrzymane w wyniku addycji *H*-fosfonianów dla pochodnych furanowych i tiofenowych, miały typową konfigurację *S,S,R,R*, natomiast w przypadku pochodnej pirolowej dominującym produktem był produkt o konfiguracji *R,S,R,R*. Doktorant podjął próbę wyjaśnienia mechanizmu reakcji tworzenia adduktów w oparciu o obliczenia kwantowo-mechaniczne. Obliczenia prowadził na Uniwersytecie w Pau we Francji w grupie Pani prof. Anny Chrostowskiej w programie Gaussian na poziomie metody CAM-B3LYP stosując bazę 6-311G(d, p). Na podstawie obliczeń wykazał teoretycznie możliwość istnienia dwóch alternatywnych mechanizmów addycji, jednakże z uwagi na zbyt niewielkie różnice w barierach energetycznych obliczonych ścieżek reakcji trudno było zaproponować jednoznacznie wnioski. Autor zasugerował że tworzenie się wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych ma istotny wpływ na mechanizm addycji *H*-fosfonianów do diimin zawierających ugrupowanie pirolowe.

Integralną część pracy doktorskiej stanowi 18 stronicowy opis prowadzonych badań. We wstępie doktorant omówił podstawowe założenia pracy oraz typowe metody syntezy estrów i kwasów aminofosfonowych, w tym również syntezy prowadzące do produktów chiralnych. W kolejnych punktach przedstawił rezultaty wybranych do recenzji prac. W części „Dodatkowe badania” doktorant przedstawił wstępne badania nad niechiralnymi diiminami, które będą podstawą do dalszych badań. Całość zakończył podsumowaniem

i spisem literatury obejmującym 14 publikacji. Tak część napisana jest poprawnie. Drobne uwagi dotyczą strony edytorskiej: brak spacji (str. 7, 13, 16), literówki ( widma  $^1\text{H}$  PNMR str. 8 , eterze dietylowym str.11), brak tytułów Tabel, oraz podsumowania, w którym błędnie do konformacji *anti-anti* wolnych imin autor przypisał atak nukleofila od strony *si* i utworzenie w przewodzie izomeru *S,S,R,R*, a konfiguracji *syn-syn* tworzenie się w przewodzie produktu *R,R,R,R*.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym przede wszystkim podkreślić duże umiejętności eksperymentalne doktoranta w zakresie syntezy i izolowania produktów. Wykazał się On również dużą wiedzą teoretyczną w dziedzinie badań nad syntezą  $\alpha$ -aminofosfonianów i badań nad mechanizmem tych reakcji oraz umiejętnością samodzielnej analizy uzyskanych wyników, a przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana mgr Pawła Tokarza spełnia w pełni wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku. Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Pawła Tokarza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoki poziom naukowy prowadzonych badań i dorobku publikacyjnego wchodzącego w skład recenzowanej rozprawy zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pana mgr Pawła Tokarza przez Radę Wydziału Chemii UŁ.



dr hab. Jacek Ścianowski