

Poznań, 24 lipca 2023 roku

prof. dr hab. Cezary Pietraszuk

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Aleksandry Błockiej zatytułowanej
„Katalizowane palladem tandemowe cyklizacje 5-egzo-dig acetylenowych związków
karbonylowych z następczym sprzęganiem z (pseudo)halogenkami
(hetero)arylowymi”

Przedstawiona do oceny rozprawa została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie. Promotorem rozprawy jest dr hab. Wojciech Chaładaj. Praca wpisuje się w tematykę badawczą realizowaną przez promotora a dotyczącą badania reakcji tandemowych obejmujących addycje do alkinów i następczą funkcjonalizację poprzez sprzęganie krzyżowe.

Pomimo postępu, jaki dokonał się w badaniu katalitycznych metod syntezy organicznej, wydaje się, że dalsze eksplorowanie tego tematu może doprowadzić do odkrycia nowych, znacznie udoskonalonych procedur otrzymywania wielu grup związków. Rozprawa reprezentuje szeroko badaną i ważną tematykę, związaną z poszukiwaniem nowych wysokowydajnych i selektywnych, katalitycznych metod syntezy pochodnych organicznych o dużym potencjale aplikacyjnym. Z uwagi na zdolność palladu do katalizowania mechanistycznie zróżnicowanych przemian, ich użycie w procesach tandemowych jest szczególnie uzasadnione. Praca mgr inż. Aleksandry Błockiej poświęcona jest badaniu takich procesów.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi opatrzony komentarzem cykl trzech spójnych tematycznie publikacji, które ukazały się w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Do rozprawy dołączono oświadczenia wszystkich współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie poszczególnych publikacji. We wszystkich pracach mgr inż. Aleksandra Błocka jest pierwszym autorem. Treść oświadczeń wskazuje, że wkład Doktorantki w powstanie wszystkich publikacji jest istotny lub dominujący. Z oświadczeń wynika, że Doktorantka opracowała optymalne warunki prowadzenia reakcji, wykonała syntezy i izolacje produktów, analizowała widma NMR otrzymanych związków, uczestniczyła w przygotowaniu manuskryptu oraz wykonała eksperymenty dodatkowe, zasugerowane przez recenzentów.

Z formalnego punktu widzenia oceniana rozprawa doktorska będąca przewodnikiem po opublikowanych artykułach zawarta jest na 86 stronach i zawiera spis treści, spis publikacji wchodzących w skład rozprawy, spis wystąpień konferencyjnych, krótkie streszczenia w języku polskim i angielskim, cel pracy, wstęp literaturowy, omówienie wyników badań - przewodnik po publikacjach oraz podsumowanie. Cytowaną literaturę (łącznie 44 pozycje) umieszczono w stopkach odpowiednich stron. Dodatkowo na końcu rozprawy doktorskiej umieszczono teksty publikacji naukowych wchodzących w zakres rozprawy oraz deklaracje współautorów.

Głównym celem prowadzonych badań było opracowanie procedur tandemowych katalitycznych reakcji cyklizacji mono- i dikarbonylowych pochodnych acetylenów oraz następczego sprzęgania otrzymanego olefinowego produktu przejściowego z halogenkami (lub pseudohalogenkami) (hetero)arylowymi. Cel pracy został przedstawiony w osobnym, liczącym niecałą stronę podrozdziale. Ta ważna część pracy jest w mojej opinii napisana bez należytej staranności i gdyby nie schemat 1, intencje autorki byłyby trudne do zrozumienia. Oczekiwałem także precyzyjniejszego i szerszego komentarza w jaki sposób autorka planuje wykorzystać i poszerzyć wcześniejsze badania opisane w literaturze naukowej. Informacje te odnalazłem jednak w dalszej części rozprawy. Wydaje się zatem, że umieszczenie celu pracy po części literaturowej byłoby korzystniejsze dla czytelnika.

Podstawę przedstawionej rozprawy doktorskiej stanowią trzy publikacje przedstawione w dobrych (RSC Advances, Molecules) oraz bardzo dobrych (Chemical Communications) czasopismach naukowych.

W pierwszej publikacji opisana została wydajna procedura tandemowej, katalizowanej kompleksami palladu, wewnątrzcząsteczkowej addycji aktywnych związków metylenowych do alkinów, oraz późniejszym sprzęganiem krzyżowym z bromkami i chlorkami (hetero)arylowymi. Opracowana procedura cechuje się dużą tolerancją grup funkcyjnych. Przetestowano szereg acetylenowych pochodnych malonianów, cyjanomalonianów, β -ketoestrów, β -diketonów, cyjanooctanów i związków fosforoorganicznych. W następczym procesie sprzęgania przetestowano szereg bromków oraz chlorków arylowych i heteroarylowych o różnych właściwościach elektronowych. Przedstawiono prawdopodobny mechanizm procesu obejmujący utleniającą addycję halogenku arylowego do kompleksu palladu(0), asocjację reagenta do palladu z wytworzeniem kompleksu π -alkinowego, nukleofilową addycję do skoordynowanego alkinu i redukcyjną eliminację.

W kolejnej, dwuautorskiej publikacji doktorantka opisuje tandemową reakcję wewnątrzcząsteczkowej karbocyklizacji związków metylenowych zawierających wewnętrzne wiązanie potrójne węgiel-węgiel i następczego sprzęgania z bromkami (hetero)arylowymi. Proces katalizowany kompleksami palladu charakteryzuje się wysoką regio- i stereoselektywnością oraz tolerancją grup funkcyjnych. Otrzymano z wysokimi wydajnościami (30-91%), wyizolowano i scharakteryzowano za pomocą metod spektroskopowych oraz spektrometrii mas szereg oczekiwanych podstawionych winylidenocyklopentanów. Podobnie jak w poprzedniej pracy

przetestowano szereg acetylenowych pochodnych malonianów, β -ketoestrów, β -diketonów, cyjanooctanów i sulfonów. Na podstawie wykonanych obliczeń DFT zaproponowano mechanizm obejmujący utleniającą addycję, cyklizację i redukcyjną eliminację. Wewnątrzcząsteczkowa addycja nukleofilowa formy enolowej substratu do alkinu skoordynowanego do centrum Pd(II) została zidentyfikowana jako etap determinujący szybkość reakcji i stereochemię produktu.

W ostatnim, bardzo ciekawym, trójautorskim komunikacie została opisana tandemowa transformacja obejmująca cyklizację 5-exo-dig nieaktywowanego ketonu zawierającego terminalne wiązanie potrójne węgiel-węgiel z następczą funkcjonalizacją w wyniku sprzęgania krzyżowego. Jako reagenty wykorzystano enaminy i trifluorometylosulfoniany (hetero)arylowe i uzyskano z wysoką selektywnością i zadowalającą wydajnością serię oczekiwanych podstawionych winylidenocyklopentanów. Wykonane badania mechanistyczne obejmujące obliczenia DFT pozwoliły zaproponować mechanizm procesu, w którym etapem określającym szybkość reakcji jest etap wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji.

Wszystkie publikacje zawierają istotne elementy nowości naukowej. Szczegóły dotyczące wykonanych eksperymentów, używanych odczynników i rozpuszczalników, procedury oczyszczania, procedury syntezy, metody analizy i identyfikacji otrzymanych związków przedstawiono w częściach eksperymentalnych i/lub w materiałach uzupełniających do publikacji. Należy podkreślić, że podlegały już one ocenie recenzentów. W mojej opinii ta część pracy została wykonana bardzo porządnie i dobrze świadczy o umiejętnościach Doktorantki.

Komentarz do cyklu publikacji składa się z dwóch części. W pierwszej, 16-stronicowej części literaturowej doktorantka przedstawia teoretyczne aspekty procesów cyklizacji oraz dokonała przeglądu literatury w zakresie promowanej obecnością elektrofila (w szczególności kompleksów palladu) wewnątrzcząsteczkowej nukleofilowej cyklizacji odpowiednio podstawionych acetylenów i olefin wraz z następczym kosprzęganiem z halogenkami lub pseudohalogenkami (hetero)aryłowymi. Cytowana bibliografia (42 pozycje literaturowe) uwzględnia najważniejsze publikacje i prace przeglądowe związane z tematyką rozprawy. Ta część pracy wskazuje na dobrą znajomość przez Doktorantkę omawianej tematyki. Jedynie fragment zawarty w podrozdziale „Promowane zewnętrznym elektrofilem cyklizacje nukleofilowe”, dotyczący analizy orbitali frontalnych, wymagałby rozwinięcia i/lub dodatkowego precyzyjnego schematu.

W drugiej części komentarza Doktorantka na 16 stronach opisała wyniki swoich badań. Ich jakość została już pozytywnie zweryfikowana przez recenzentów publikacji. Ta część pracy jest napisana w dojrzały i przemyślany sposób. Na podstawie lektury tej części pracy prosiłbym Doktorantkę o pochylenie się nad mechanizmem przedstawionym na schemacie 45. Czy rola zasady kończy się na etapie generowania kompleksu palladu(0)? Co dzieje się z ligandem bromkowym widocznym w kompleksie 59? Na stronach 38 i 39 opisano ciekawe badania zmierzające do lepszego zrozumienia mechanizmu reakcji. Czy Doktorantka

mogłaby przedyskutować wnioski płynące z tych eksperymentów? Prosiłbym także o próbę przedyskutowania ewentualnego wpływu efektów sterycznych w sferze koordynacyjnej palladu na uzyskane wyniki na przykładzie jednej z badanych reakcji.

Należy podkreślić, że wszystkie badane reakcje obejmowały bardzo efektywny etap poszukiwań warunków optymalnego przebiegu reakcji. Dobór układu katalitycznego, zasady, rozpuszczalnika, temperatury leży u podstaw sukcesu w katalitycznej syntezie. Umiejętności Doktorantki w tym zakresie, widoczne po lekturze publikacji, wystawiają jej bardzo dobre świadectwo.

W komentarzu do cyklu publikacji nie dostrzegłem błędów merytorycznych. W pracy znalazły się jedynie niezręczne sformułowania oraz dość liczne literówki. Dla wielu przedstawionych w pracy schematów nie znalazłem odnośników w tekście. Nie znalazłem w pracy wyjaśnienia dla często stosowanego skrótu PdG3. Praca nie zawiera błędów dotyczących terminologii. Jedynie kompleks palladocykliczny (str. 23) nazwałbym palladacyklicznym. Te drobne wskazane błędy edytorskie nie wpływają na moją wysoką ocenę merytoryczną pracy.

Oprócz współautorstwa cyklu publikacji stanowiących przedmiot rozprawy Doktorantka może się poszczycić trzema komunikatami posterowymi na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Pozwala to pozytywnie ocenić Jej działalność naukową.

Podsumowując stwierdzam, że mgr inż. Aleksandra Błocka w swojej rozprawie doktorskiej przedstawiła bogaty materiał eksperymentalny. Zrealizowała cele badawcze. Wykazała się należytą starannością oraz wysokimi umiejętnościami w zakresie syntezy organicznej z użyciem metod katalitycznych.

Stwierdzam, że przesłana mi do recenzji praca doktorska mgr. inż. Aleksandry Błockiej odpowiada warunkom określonym w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (z późniejszymi zmianami).

Wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Aleksandry Błockiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

C. Pietraszuk