

Prof. Dr hab. Anna Trzeciak

Wrocław, 1.12.2021

**Recenzja**  
**rozprawy doktorskiej mgr Beaty Gatlik**  
**pt. „Katalizowane palladem perfluoroalkilujące karbonylowanie alkinów”.**

Rozprawa doktorska mgr Beaty Gatlik zatytułowana „Katalizowane palladem perfluoroalkilujące karbonylowanie alkinów” została przygotowana pod opieką promotorską dr hab. Wojciecha Chaładaja w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Badania były realizowane w ramach projektu NCN Opus pod tym samym tytułem. Większość wyników uzyskanych w doktoracie opublikowano z prestiżowym czasopiśmie ACS Catalysis.

Celem badań prowadzonych przez mgr B. Gatlik było opracowanie metody syntezy  $\alpha,\beta$ -nienasyconych estrów z grupą fluoroalkilową w pozycji  $\beta$ . Założono, że oczekiwane produkty będą otrzymywane w reakcji trójskładnikowej, w której są trzy substraty, alkin, jodek perfluoroalkilowy oraz donor CO inny niż gazowy tlenek węgla. Użycie zamienników CO w syntezie chemicznej jest ważnym i aktualnym kierunkiem poszukiwań wielu grup badawczych, głównie ze względu na toksyczne właściwości tego gazu. Zamienniki CO umożliwiają prace bez aparatury ciśnieniowej, co jest dodatkowo istotnym ułatwieniem. Zastosowanie estrów mrówczanowych jako donorów CO w syntezie nienasyconych estrów z grupą fluoroalkilową realizowane w ocenianej pracy doktorskiej jest oryginalnym i nowym rozwiązaniem w porównaniu do znanych wcześniej procedur, w których używano do tej reakcji gazowy CO lub COgen.

Część literaturowa rozprawy (str. 16 – 79) jest stosunkowo obszerna i rozpoczyna się od omówienia właściwości związków fluorowanych, w tym efektów elektronowych związanych z obecnością w cząsteczce silnie elektroujemnego fluoru. Mgr B. Gatlik zamieściła także informację o lekach zawierających grupy fluorowane, jednak bez wskazania ewentualnej przydatności otrzymywanych przez siebie związków w tym obszarze. Kolejna część wstępu dotyczy alkilowych rodników fluorowanych i perfluorowanych, ich struktury, trwałości oraz reaktywności. Przeanalizowano różne parametry dla reakcji addycji rodników fluorowanych do wiązań podwójnych i potrójnych oraz wpływ rozpuszczalnika na przebieg tych procesów. Ten fragment jest powiązany ściśle z realizowanymi badaniami, podobnie jak następny rozdział poświęcony generowaniu rodników perfluoroalkilowych.

Aktualny stan wiedzy na temat reakcji alkinów z jodkiem perfluoroalkilowym, prowadzącej do fluorowanych jodków winylowych, czyli etapu wykorzystanego przez mgr B. Gatlik w badaniach własnych, został przedstawiony w kolejnej części. Warto zauważyć, że ta





rodnikowa reakcja może być inicjowana m.in. związkami palladu, np.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  czy  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2/\text{DPPF}$ .

W pełni uzasadnione było poświęcenie uwagi właściwościom rodników winylowych, ze szczególnym uwzględnieniem ich zdolności do rotacji, która umożliwia inwersję form E i Z decydując tym samym o rodzaju produktu powstającego w reakcji z alkinem. Analiza dotyczyła rodników winylowych nie zawierających jodu jednak uzyskane wnioski można łatwo wykorzystać do reakcji z udziałem jodków ze względu na podobieństwa między reakcjami przeniesienia wodoru i jodu na rodnik winylowy.

Schemat 23 ilustruje dwa mechanizmy karbonylowania jodków arylowych katalizowane palladem i prowadzące do odpowiednich estrów, jednak w podpisie tego schematu niefortunnie wskazano na aminę jako katalizator reakcji. Kolejne zagadnienie przedstawione w części literaturowej dotyczy zastosowania zamienników CO. Jest to temat bardzo obszerny, więc z konieczności mgr B. Gatlik przedstawiła tylko wybrane przykłady związków będących surogatami CO. Jednak z pewnością nie nazwałabym użycia  $\text{CO}_2$  zamiast CO „osobliwym spojrzeniem na wyeliminowanie gazowego tlenu węgla”. Dytlenek węgla jest nietoksycznym i łatwo dostępnym surowcem, który niestety stwarza problemy w atmosferze. Zastosowanie  $\text{CO}_2$  zamiast CO w syntezie zapewne nie rozwiąże problemu efektu cieplarnianego, ale i tak zasługuje na uwagę, a w ostatnich latach widoczny jest znaczny postęp w tym obszarze.

Użycie mrówczanów jako donorów CO to temat stosunkowo nowy, pierwsza praca na ten temat pochodzi z 1999 r. Charakterystyczną cechą reakcji z udziałem mrówczanów jest ich rozkład z wydzieleniem CO oraz odpowiedniego alkoholu pod wpływem zasady lub katalizatora metalicznego. Taki schemat wykorzystwała także mgr B. Gatlik w badanej przez siebie reakcji, przy czym dodatkową korzyścią z użycia mrówczanu fenylu było zagospodarowanie nie tylko CO ale także fenolu, który wchodził w skład produktu reakcji. Więcej szczegółów dostarcza rozdział 5.10, który można uznać za prezentację stanu wiedzy o wybranej do badań reakcji. Zawarte tutaj przykłady pozwalają ocenić elementy nowości naukowej znajdujące się w rozprawie doktorskiej mgr B. Gatlik. W literaturze opisano reakcje syntezy trójpodstawionych alkenów z grupami perfluoroalkilowymi prowadzone z różnymi katalizatorami palladowymi, w tym także z badanym w pracy katalizatorem  $\text{PdG}_3$ , a mechanizm reakcji jest stosunkowo dobrze poznany także dzięki badaniom Promotora rozprawy. Wiadomo także, że modyfikacja warunków poprzez wprowadzenie CO prowadzi do powstania  $\alpha,\beta$ -nienasyconych estrów, co potwierdzają cztery przytoczone przykłady. Te reakcje wykonano w gazowym CO, a w jednym przypadku z jego zamiennikiem, COgen i w rezultacie otrzymano nienasycone enony lub nienasycone  $\beta$ -aminokwasy. Przedstawione w rozprawie zastosowanie mrówczanu fenylu w syntezie  $\alpha,\beta$ -nienasyconych estrów jest nowym podejściem do tego tematu.

Omówienie wyników własnych zgromadzonych przez mgr B. Gatlik znajduje się na stronach 79-123 i jest przedstawione w porządku zbliżonym do zastosowanego w publikacji,





która ukazała się w ACS Catalysis. Wysoka ranga tego czasopisma gwarantuje wysoki poziom merytoryczny i poprawność wykonanych badań. Po przedstawieniu modelowej syntezy  $\alpha,\beta$ -nienasyconych estrów z podstawnikiem perfluorowanym, Autorka wybrała katalizator Buchwalda PdG3 jako źródło potrzebnego do reakcji Pd(0). W tym miejscu warto było zamieścić wzór strukturalny tego związku, a także objaśnienie na czym polega wspomniana ogólnie w tekście jego aktywacja, ponieważ utworzenie aktywnej formy katalizatora ma raczej kluczowy wpływ na przebieg reakcji katalitycznej. Niezbędnym składnikiem katalizatora PdG3 jest ligand fosfinowy i trochę niefortunnie wzory testowanych fosfin znalazły się dopiero na samym końcu rozprawy, a stosowane skróty nie są ujęte w spisie skrótów.

Na podstawie otrzymanych wyników wstępnych do dalszych badań wytypowana została fosfina RuPhos. W reakcjach testowych, których wyniki znajdują się w Tabelach 24-29, oznaczona konwersja fenyloacetyleny we wszystkich przypadkach wynosi 100%, natomiast suma wydajności produktów 1 i 2 jest przeważnie znacznie niższa. Nie znalazłam żadnej informacji o rodzaju produktów ubocznych, które powstają w tych warunkach, a identyfikacja tych produktów mogłaby stanowić dodatkową charakterystykę działania katalizatora i uzupełniać przedstawiony opis.

Kolejne doświadczenia doprowadziły do optymalizacji rodzaju i ilości rozpuszczalnika, zasady, temperatury i czasu reakcji oraz kolejności dodawania reagentów. We wszystkich reakcjach stosowano tę samą ilość katalizatora, 1 mol%, a sama reakcja może być wykonana w ciągu 4 h w temperaturze 50 °C, co jest niewątpliwą zaletą. W tych warunkach mgr B. Gatlik przetestowała szereg substratów, w tym grupę aromatycznych i alifatycznych alkinów, różnie podstawionych mrówczanów arylowych oraz cztery jodki perfluoroalkilowe. Otrzymane wyniki pozwoliły określić zakres stosowalności metody i wpływ struktury substratu na wydajność produktu.

Następny rozdział rozprawy przedstawia badania mechanizmu reakcji, zrealizowane w cyklu eksperymentów logicznie zaplanowanych i skutecznie wykonanych przez mgr B. Gatlik. W szczególności, zastosowanie wygaszaczy rodników spowodowało obniżenie wydajności  $\alpha,\beta$ -nienasyconego estru co może potwierdzać rodnikowy charakter pierwszego etapu reakcji, zgodnie z danymi literaturowymi. Ponadto wykazano, że w reakcji fenyloacetyleny z jodkiem perfluorobutyłowym istotny jest udział Pd(0) i zasady. W tym kontekście interesujące byłoby zbadanie reakcji bez udziału fosfiny (RuPhos), z samym katalizatorem PdG3 i zasadą.

Dalsze badania, prawdopodobnie zainspirowane doniesieniami grupy Hu, były prowadzone z 1-oktynem, którego reaktywność okazała się inna niż reaktywność fenyloacetyleny. Wyniki otrzymane w tej części rozprawy nie są jednoznaczne i chociaż w niewielkim stopniu wiążą się z głównym tematem rozprawy, są jej ciekawym uzupełnieniem.

Etap aktywacji jodku perfluorobutyłowego był badany przy pomocy obliczeń metodą DFT, które pokazały, że obecność CO wpływa inhibitująco ponieważ tworzą się zbyt stabilne kompleksy karbonylowe. W przyjętych modelach założono, że cząsteczka CF<sub>3</sub>I oddziałuje z palladem wyłącznie przez atom jodu, chociaż tworzenie wiązania trójcentrowego wydaje się w





tym przypadku również prawdopodobne. Schematy 70 i 71 prezentują z kolei profile energetyczne dla reakcji fenyloacetyleny z rodnikami trifluorometylowym i perfluorobutylowym, które są podstawą do rozważań o stereoselektywności procesu. W obu przypadkach otrzymane wyniki wskazały na preferencję izomeru E, co jest zgodne z obserwacją.

Przedmiotem analizy teoretycznej była także reakcja jodku winylowego z mrówczanem fenylu, która okazała się przebiegać bez udziału wolnych rodników, co sugerowały także dane literaturowe. Autorka wywnioskowała, że insercja CO jest etapem limitującym szybkość reakcji. Ponadto, w celu potwierdzenia roli mrówczanu jako donora CO wykonała kilka prób z użyciem mrówczanów innych niż fenylowy. Wyniki tych doświadczeń zostały przedstawione na Schemacie 73, przy czym we wszystkich reakcjach zapisano odpowiednie produkty i dopiero z tekstu wynika, że te produkty w ogóle nie powstają, co jest trochę mylące. Przyczyną braku reakcji jest brak CO, który nie tworzy się w reakcji mrówczanów z zasadą  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Taka reakcja zachodzi tylko dla mrówczanu fenylu, co skutkuje powodzeniem w syntezie  $\alpha,\beta$ -nienasyconych estrów.

W ostatniej części rozprawy mgr B. Gatlik powróciła do głównej reakcji tandemowej i skompletowała dane kinetyczne, przeanalizowała wpływ wody, innych rozpuszczalników i zasad na przebieg reakcji. Ciekawe jest doświadczenie z użyciem konkurencyjnych substratów, które wskazało na preferencję tworzenia produktu z grupą 4-fluorofenylową w porównaniu z grupą fenylową. Uzupełnieniem tych badań są obliczenia DFT wykonane dla mrówczanów z różnymi grupami aryłowymi, które wykazały, że charakter elektronowy tej grupy wpływa na energię wszystkich związków pośrednich uwzględnionych w obliczeniach, a niższe energie odpowiadają podstawnikom elektronodonorowym. Ten wynik jest ważny, ponieważ może być przydatny przy planowaniu ewentualnego wykorzystania tej reakcji do syntezy określonych produktów.

Rozprawa doktorska mgr B. Gatlik zawiera obszerny materiał doświadczalny dotyczący reakcji otrzymywania  $\alpha,\beta$ -nienasyconych estrów w reakcji trójskładnikowej wzbogacony obliczeniami teoretycznymi, które dobrze uzupełniają analizę mechanizmu reakcji. W tym kontekście można zapytać o wpływ liganda fosfinowego na przebieg reakcji. Fosfina jest niezbędnym składnikiem układu katalitycznego i jak wynikało z badań wstępnych, ma istotny wpływ na wydajność produktu. Jednak w rozważaniach mechanistycznych nie zauważyłam żadnych wniosków dotyczących tego wpływu. Czy rodzaj liganda L miał jakikolwiek wpływ na wyniki obliczeń DFT?

Związane z tym pytanie dotyczy wyboru struktur związków palladu ujętych w obliczeniach DFT. W rozprawie zaproponowano szereg transformacji katalizatora palladowego w oparciu o dane literaturowe dla podobnych reakcji z innymi niż  $\text{PdG}_3$  katalizatorami. Myślę,





że dobrym uzupełnieniem wątku dotyczącego katalizatora PdG3 byłoby krótkie omówienie jego typowej i znanej reaktywności, w tym łatwość redukcji palladu do Pd(0) i Pd(I).

Praca jest zredagowana starannie, rysunki i tabele są czytelne, zauważyłam jedynie kilka pomyłek, które wymieniam poniżej.

- Pierwsza uwaga dotyczy zapisu oznaczeń metali na różnych stopniach utlenienia, które powinny być pisane bez spacji między symbolem pierwiastka i oznaczeniem stopnia utlenienia.
- Wydajności podane w Tabelach 37 i 38 odnoszą się chyba do produktu 2 a nie substratu 1.
- Na Schemacie 76 nie podano wydajności produktów 24.
- W podpisach pod Schematami 70 i 71 wymieniono pallad, który nie uczestniczy w przedstawionych transformacjach.

#### Podsumowanie

W swojej rozprawie doktorskiej mgr Beata Gatlik przedstawiła opracowaną przez siebie nową metodę syntezy  $\alpha,\beta$ -nienasyconych estrów opartą na jednoetapowej reakcji katalizowanej przez PdG3/RuPhos. Niewątpliwymi zaletami przedstawionej metody są łagodne warunki prowadzenia reakcji bez użycia gazowego CO oraz minimalna ilość odpadów. Zastosowanie mrówczanu fenylu jako donora CO pozwala otrzymać szereg estrów z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością. Cennym uzupełnieniem wyników doświadczalnych są obliczenia DFT, które pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmu reakcji i mogą się przydać do planowania syntez opartych na tej procedurze.

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska jest bardzo dobra i spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz 85 z późn. zm) oraz „Zasady postępowania w sprawie nadawania stopnia doktora w Instytucie Chemii Organicznej PAN” (Uchwała Rady Naukowej IChO PAN nr 206RN/18 z dnia 26 kwietnia 2019 r.). Wnioskuje do Rady Naukowej IChO PAN o dopuszczenie mgr Beaty Gatlik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.