

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Beaty Gatlik p.t. "*Katalizowane palladem perfluoroalkilujące karbonylowania alkinów*", przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Zdolność osiągania coraz to nowych i coraz bardziej skomplikowanych celów syntetycznych w sposób efektywny i ekonomiczny jest miarą postępu chemii. Wytwarzanie nowych substancji stało się niezbędne dla rozwoju niemal każdej dziedziny życia. Dlatego też produkcja niezliczonych substancji, które są nieodzowne dla zaspokojenia potrzeb cywilizacyjnych ludzkości, od nauki o materiałach po opiekę zdrowotną, musi uwzględniać efektywność ich syntezy nie tylko pod względem szeroko rozumianej selektywności (chemo-, regio-, diastereo- i enancjoselektywności) ale także w coraz większym stopniu pod względem ekonomii atomowej, czyli maksymalizacji liczby atomów wszystkich reaktantów, które zostaną przeniesione do struktury pożądanego produktu a nie do odpadów wymagających utylizacji. Wyczerpujące się zasoby surowców w połączeniu z troską o klimat i środowisko naturalne, wymagają ciągłego podkreślania tych celów. Mogę już na wstępie powiedzieć, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska mgr Beaty Gatlik wykonana pod promotorską opieką dr hab. Wojciecha Chaładaja może być w tym kontekście korzystnie postrzegana.

W ostatnich latach, wśród zainteresowań badawczych zespołu kierowanego przez dr hab. Wojciecha Chaładaja znalazły się multikomponentowe reakcje alkinów prowadzące do otrzymywania alkenów i α,β -nienasyconych ketonów zawierających w swej strukturze perfluorowane fragmenty alkilowe. Mgr Beata Gatlik włączyła się w ten nurt badań podejmując się opracowania tego rodzaju multikomponentowej reakcji umożliwiającej otrzymywanie β -perfluoroalkilowanych α, β -nienasyconych estrów na drodze jodoperfluoroalkilowania terminalnych alkinów z następczym aryloksykarbonylowaniem w obecności katalizatora palladowego. Szczególne wyzwanie w tym przedsięwzięciu badawczym stanowić miało dodatkowo zaprojektowanie dla tego procesu generowanie tlenku węgla *in situ* z odpowiedniego estru kwasu mrówkowego i wyeliminowanie wszelkich manipulacji związanych z koniecznością użycia gazowego tlenku węgla. Tak postawiony problem oceniam jako ambitny i ważny.

Nakreślony plan syntezy uwzględnił wcześniejsze (nieliczne) prace z tego zakresu opisane w ostatnich latach w literaturze chemicznej przez zespoły Fuchikamiego, Lianga i Skrydstrupy, ale także, co istotne, własne doświadczenia Zespołu dotyczące efektywnego połączenia addycji perfluorowanych jodoalkanów do acetylenów z następczym wykorzystaniem tworzących się jodków winylowych w reakcjach sprzęgania i karbonylowania w obecności katalizatora palladowego.

Realizację założonego celu mgr Beata Gatlik rozpoczęła od wytypowania fenyloacetyleny, jodku perfluorobutyloвого i mrówczanu fenylu jako modelowych substratów oraz Pd G3 (1 mol%) jako modelowego prekatalizatora z wyboru dla przeprowadzenia optymalizacji procesu. W racjonalnie i szeroko przeprowadzonych etapach optymalizacji Doktorantka wyłoniła RuPhos jako najkorzystniejszy ligand, bezwodny DCE jako rozpuszczalnik oraz bezwodny węgiel cezu jako zasadę. Optymalizacja objęła także temperaturę (50 °C), czas reakcji (4 h), stechiometrię reagentów, ilość rozpuszczalnika, a nawet kolejność dodawania reagentów, jak się okazało, istotną dla uzyskania dobrych wydajności reakcji i powtarzalności wyników.

W następnej kolejności Doktorantka zademonstrowała użyteczność zoptymalizowanej procedury w syntezie biblioteki trzydziestupięciu β -perfluoroalkilowanych α,β -nienasyconych estrów przy wykorzystaniu całej gamy arylo-, heteroarylo-, ferrocenylo-, alkilo- i cykloalkiloalkinów, zróżnicowanych strukturalnie jodków perfluoroalkilowych, podstawionych w pierścieniu mrówczanów arylowych a także w syntezach produktów znakowanych izotopowo. Oczekiwane estry tworzyły się z ze 100% regioselektywnością, z bardzo wysoką stereoselektywnością (95:5 *E/Z*) i z dobrymi wydajnościami, z reguły w granicach 35-85%. Konfiguracja otrzymywanych β -perfluoroalkilowanych α,β -nienasyconych estrów arylowych została ustalona na drodze analizy krystalograficznej jednego z nich i analizę porównawczą stałych sprzężeń J_{C-F} (przez przestrzeń) w widmach ^{13}C NMR w pozostałych przypadkach. Potencjalna użyteczność tych produktów jako substratów dla dalszych przekształceń została również zasygnalizowana przykładami ich reakcji transestryfikacji, amidowania i addycji Michaela.

Na tym etapie można było więc stwierdzić, że założony w pracy doktorskiej cel syntetyczny został w pełni osiągnięty. Opracowana synteza ma wszelkie znamiona ogólności, jest realizowana przy niskim załadowaniu katalizatora (1%) w łagodnych warunkach, w krótkim czasie i zdecydowanie korzystnie uzupełnia istniejący arsenał katalizowanych palladem multikomponentowych reakcji jodoperfluoroalkilowania alkinów z następczym karbonylowaniem. Co więcej, ze względu na wysoką selektywność, a przede wszystkim bezpieczniejsze generowanie *in situ* toksycznego tlenku węgla w niewiele ponadstechiometrycznej ilości z taniego mrówczanu arylowego w jednym naczyniu reakcyjnym, ma szansę stać się metodą z wyboru dla tego rodzaju transformacji.

To osiągnięcie syntetyczne jest tym bardziej wartościowe, że wsparte zostało dogłębными badaniami mechanistycznymi. Doktorantka przeprowadziła bowiem cały szereg

obliczeń teoretycznych (DFT), badań kinetycznych oraz odpowiednio dobranych serii modelowych eksperymentów kontrolnych przeprowadzonych zarówno dla indywidualnych reakcji składowych jak i dla całego procesu uzyskując wgląd w mechanizm całego procesu i wzajemne powiązania oddziaływań wszystkich obecnych w mieszaninie reakcyjnej komponentów. Badania te dostarczyły przekonujące argumenty, że w opracowanym procesie uczestniczą trzy reakcje. Dwie z nich, rodnikowe jodoperfluoroalkilowanie alkinu i aryloksykarbonylowanie tworzącego się perfluoroalkilowanego jodku winylowego, następują w sekwencji tandemowej i bieżą z udziałem katalizatora palladowego odpowiednio w cyklu Pd(0)/Pd(I) i Pd(0)/Pd(II). Trzecia reakcja, jaką jest rozpad mrówczanu arylowego na tlenek węgla i jon aryloksanowy, zachodzi pod wpływem zasady (Cs_2CO_3) bez udziału palladu. Co więcej, mgr Beata Gatlik wykazała, że obecność tej zasady odgrywa też istotną rolę w procesie generowania rodników perfluoroalkilowych w pierwszym etapie syntezy. Istnieją również przesłanki by sądzić, że generowany w tym samym czasie z mrówczanu aryłu tlenek węgla może korzystnie moderować aktywność palladu Pd(0) w cyklu inicjacji rodnikowej. Mgr Beata Gatlik podjęła też próbę rozpoznania źródeł obserwowanej wysokiej selektywności tworzenia się produktów o konfiguracji E analizując strukturę i energie (DFT) tworzących się w pierwszym etapie syntezy rodników winylowych o konfiguracji E i Z i możliwość ich wzajemnego przekształcania oraz preferencji energetycznych ich reakcji jodowania prowadzących do odpowiednich jodków winylowych o konfiguracji E lub Z. Ten fragment badań poświęcony mechanizmowi opracowanego w pracy doktorskiej procesu syntetycznego oceniam również bardzo wysoko. Zaprojektowanie tych badań mechanistycznych, interpretacja uzyskanych wyników i trafność konkluzji nie budzą zastrzeżeń ani nie prowokują do polemiki.

Warto też podkreślić, że uzyskane w ramach pracy doktorskiej wyniki zostały już w całości opublikowane w formie pełnego artykułu w r. 2021 w *ACS Catalysis*. Potwierdza to, że zarówno uzyskane przez mgr Beatę Gatlik wyniki jak i ich interpretacja i konkluzje zostały równie dobrze ocenione pod względem oryginalności, jakości i znaczenia przez wymagających recenzentów tego prestiżowego czasopisma naukowego.

Przedłożona rozprawa doktorska mgr Beaty Gatlik oprócz szczegółowego opisu badań własnych omówionych powyżej (42 strony) zawiera także obszerną acz dobrze pomyślaną i napisaną część literaturową (63 strony). Doktorantka przedstawiła w niej nie tylko pełny przegląd dotychczasowych prac opisujących katalizowane kompleksami palladu jodoperfluoroalkilowanie alkinów połączone z reakcjami karbonylowania ale także podstawowe informacje dotyczące fluoru, struktury i sposobów generowania rodników fluoroalkilowych i winylowych i stereoselektywności ich reakcji, reakcji karbonylowania i dostępnych źródeł tlenku węgla. Zaprezentowane informacje dały bardzo dobre wprowadzenie do dyskusji prezentowanej w części badań własnych. Pracę kończy podsumowanie (2 strony), część doświadczalna (29 stron) oraz spis cytowanych prac obejmujący 180 pozycji, głównie z ostatnich lat.

Układ pracy i jej ogólna szata graficzna tworzą elegancką, nowoczesną i dobrze napisaną prezentację w której z trudem można było znaleźć tylko kilka uchybień językowych czy korektorskich. Z reguły nie miały one wpływu na odbiór tekstu chociaż niektóre z nich, np. podanie identycznych energii stanów przejściowych TS12 i TS13 (na str. 107) czy użycie nazwy "alken" zamiast "alkin" w czterech procedurach na str. 128 prowadziło jednak na początku do konfuzji. Czuję się też w obowiązku zwrócić uwagę, że przy podawaniu ilości jednostkę miary piszemy zawsze oddzielnie, np. 50 °C, 5 µL, 4 g etc., ale 95% (procent nie jest miarą). W układzie SI symbolem litra jest duże L stąd powinno być także mL czy µL. W języku polskim części dziesiętne oddzielamy w zapisie przecinkiem a nie kropką. Oczywiście, wymienione uwagi mają raczej charakter pomocniczy i w żadnym stopniu nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę merytoryczną pracy doktorskiej mgr Beaty Gatlik i rangi zaprezentowanych w pracy badań.

Podsumowując stwierdzam, że oceniam wyniki pracy doktorskiej mgr Beaty Gatlik jako bardzo dobre. Doktorantka podjęła badania w aktualnej i ważnej dziedzinie jaką jest nowoczesna stereoselektywna i atomowo dobrze zbilansowana synteza z użyciem metali przejściowych jedynie w ilościach katalitycznych. Ambitny ale dobrze pomyślany plan pracy został w pełni zrealizowany a uzyskane wyniki i ich wnikliwa analiza stanowią wartościowe osiągnięcie z dziedziny nowoczesnej syntezy i katalizy. Zakres przeprowadzonych badań wskazuje na pracowitość i pełne zaangażowanie Doktorantki a osiągnięte rezultaty i ich interpretacja dowodzą pogłębionej znajomości nowoczesnej syntezy chemicznej, mechanizmów i stereochemii reakcji a także biegłości w posługiwaniu się nowoczesnymi metodami preparatywnymi, analitycznymi, spektrometrycznymi i obliczeniowymi. Rozprawa mgr Beaty Gatlik spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim. Z pełnym przekonaniem stawiam wniosek o dopuszczenie mgr Beaty Gatlik do publicznej obrony.

Biorąc pod uwagę zakres i kompletność zaplanowanych w pracy doktorskiej badań, ich nienaganną realizację, osiągnięte rezultaty i dojrzałą interpretację wyników wnoszącą wartościowy wkład w rozwój i rozumienie mechanizmów multikomponentowych metod syntezy z użyciem metali przejściowych jako katalizatorów uznaję rozprawę mgr Beaty Gatlik za ponadstandardową i zasługującą na wyróżnienie.

