



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW
Laboratorium Syntezy Metalooorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

Warszawa, 9 sierpnia 2023

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Aleksandry Błockiej

„Katalizowane palladem tandemowe cyklizacje 5-egzo-dig acetylenowych związków karbonylowych z następczym sprzęganiem z (pseudo)halogenkami (hetero)arylowymi”

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Aleksandry Błockiej podsumowuje prace badawcze wykonane przez Doktorantkę w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem dr. hab. Wojciecha Chaładaja. Podjęte w rozprawie problemy badawcze obejmują opracowanie metod efektywnego otrzymywania pięcioczłonowych związków karbocyklicznych w tandemowych reakcjach katalizowanych kompleksami palladu i dobrze wpisują się w obszar zainteresowań Promotora. Dysertacja ma postać zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych (zgodnie z art. 187 ust. 3 ustawy), opatrzonego podsumowaniem w języku polskim i uzupełnionego o deklaracje współautorów.

Praca rozpoczyna się od spisu publikacji, których współautorką jest Kandydatka, spisu konferencji, na których prezentowała wyniki swoich badań w postaci posterów oraz krótkiego streszczenia (w języku polskim i angielskim), wprowadzającego czytelnika w tematykę badań. W tej części rozprawy zabrakło mi trochę wykazu używanych skrótów, które mniej doświadczonemu czytelnikowi ułatwiłyby zapoznawanie się z dysertacją.

Po zdefiniowaniu celu pracy Doktorantka w zwięzły sposób przedstawiła, oparty na 42 odnośnikach i ilustrowany 35 schematami, przegląd literatury poświęcony kolejno regułom zamykania pierścieni Baldwina oraz ich rozwinięciu dla reakcji rodnikowych wprowadzonym przez Beckwitha, a także czynnikom stereoelektronowym odpowiedzialnym za tworzenie wiązań podczas różnych typów pierścieni węglowych oraz heterocyklicznych w wyniku cyklizacji odpowiednich alkenów i alkinów, a także następczych reakcji tak uzyskanych produktów w obecności zewnętrznych (pseudo)-halogenków arylowych biorących udział w następczych reakcjach sprzęgania. Przegląd literaturowy stanowi bardzo dobre wprowadzenie do prezentacji wyników badań własnych opisanych w trzech publikacjach oryginalnych stanowiących merytoryczną podstawę ocenianej rozprawy doktorskiej. W każdej z nich Kandydatka jest pierwszą autorką.

Mgr inż. Błocka rozpoczęła swoje badania od znalezienia optymalnych warunków dla tandemowej reakcji 5-egzo-dig cyklizacji acetylenowych pochodnych aktywnych związków metylenowych z następczym sprzęganiem z halogenkami aryłowymi oraz heteroaryłowymi (*RSC Adv.*, **2019**, *9*, 40152-40167). Po wstępnej optymalizacji Doktorantka stwierdziła, że najlepsze rezultaty uzyskuje się dla reakcji prowadzonej w DMF w temperaturze 50 °C w obecności palladacyklicznego pre-katalizatora Buchwalda trzeciej generacji XPhos PdG3 oraz K₃PO₄ jako słabej zasady. Warunki te pozwoliły na otrzymanie, z zadowalającymi lub dobrymi wydajnościami, szeregu podstawionych cyklopentanów otrzymanych z pochodnych malonianów, β-ketoestrów,



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

cyjanooctanów, malononitryli czy 1,3-diketonów, a także pochodnych fosforylowych oraz fosfinoilowych. Co więcej, jako czynnik sprzęgający, poza najczęściej stosowanymi bromkami aryłowymi lub heteroaryłowymi, możliwe było zastosowanie ich chlorkowych analogów, chociaż wymagało to podniesienia temperatury z 50 do 80 °C. Uzupełnieniem badań był szereg eksperymentów kontrolnych dających wgląd w mechanizm reakcji.

Następnie Doktorantka skoncentrowała się na analogicznych reakcjach, tym razem wykorzystując jako substraty wewnętrzne alkiny (*Molecules* **2022**, 27, 630). Cyklizacje tego typu związków są znacznie trudniejsze i wymagają bardziej aktywnych katalizatorów oraz wyższej temperatury. Wstępna optymalizacja pokazała, że kompleksy z rozbudowanymi przestrzennie, bogatymi w elektrony fosfinami monokleszczowymi, które dawały świetne rezultaty w reakcjach terminalnych alkinów, w przypadku użycia ich podstawionych analogów zawodzą. Co więcej, zastosowanie większości kompleksów z dwukleszczowymi ligandami fosfinowymi również nie pozwalało na uzyskanie dobrych wyników, z wyjątkiem jednego, zawierającego ligand difenylo-2-pirydylofosfinowy (DPPPy PdG3), który został wyselekcjonowany do dalszych badań. Po znalezieniu optymalnych warunków Doktorantka zbadała zakres stosowalności metody zauważając, że większość aktywnych związków metylenowych cyklizuje z dobrymi wydajnościami, wyjątkiem okazały się 1,3-diketony, co wiązało się z niższą nukleofilowością ich formy enolowej lub nieproduktywną koordynacją do palladu. Co ważne, wszystkie reakcje przebiegały z pełną regio- i diastereoselektywnością, prowadząc do produktów w postaci pojedynczych izomerów *E*. W dalszej części badań przeprowadzono eksperymenty kontrolne, a także obliczenia z wykorzystaniem metod DFT, co pozwoliło na stwierdzenie, że etapem limitującym zarówno szybkość reakcji jak i konfigurację produktu jest wewnątrzcząsteczkowa nukleofilowa addycja formy enolowej substratu do alkinu aktywowana poprzez koordynację do centrum Pd(II).

Ostatni projekt dotyczył tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania nieaktywowanych związków acetylenowych, które charakteryzują się znacznie niższą reaktywnością w porównaniu do wcześniej badanych substratów (*Chem. Commun.*, **2023**, 59, 5547-5550). Aby wyeliminować ten problem Doktorantka równolegle zastosowała dwa rozwiązania, przekształciła ketony w bardziej aktywne enaminy, a dodatkowo zastosowała triflany aryłowe zamiast halogenków. Kombinacja tych dwóch koncepcji połączona z drobiazgową optymalizacją warunków prowadzenia reakcji umożliwiła Doktorantce otrzymanie szeregu podstawionych cyklopentanów z wydajnościami w zakresie 32-99% z całkowitą diastereoselektywnością w kierunku izomeru *E*. Następnie przeprowadzono obliczenia DFT oraz wyznaczono profile kinetyczne dla zróżnicowanych elektronowo triflanów aryłowych oraz szeregu enamin różniących się nukleofilowością. Badania te pokazały, że etapem limitującym szybkość reakcji jest w tym wypadku cyklizacja.

Powyższe publikacje stanowią istotny wkład w badania nad katalizowanymi palladem tandemowymi reakcjami wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji i następczego sprzęgania z halogenkami aryłowymi, pozwalając na uzyskanie szeregu podstawionych cyklopentanów zawierających bardzo zróżnicowane grupy funkcyjne. Wartość tych wyników została zresztą już wcześniej zweryfikowana przez recenzentów w uznanych czasopismach naukowych. Jeśli miałabym wskazać jakieś niedociągnięcia w tej części pracy, to zabrakło mi odnośników, na przykład we fragmencie: „(...) choć znane było kilka przykładów prostych cyklizacji (bez następczego sprzęgania) takich związków. W 2019 pojawiła się publikacja prezentująca reakcję cyklizacji nieterminalnych acetylenowych



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

ketonów aromatycznych prowadząca do powstania pięciocłonowych związków cyklicznych w cyklizacji 5-endo-dig”.

Praca jest estetyczna i została napisana starannym językiem, chociaż Doktorantka nie ustrzegła się błędów edytorskich; w tekście znajduje się sporo tzw. „sierot”, brakuje konsekwencji przy cytowaniu literatury (czasem podawane są zakresy stron, czasem tylko pierwsza), a także używania kursywy, potknięć literowych, stylistycznych czy niezręczności językowych. Z recenzenckiego obowiązku wymienię kilka z nich:

- „Taka ścieżką” (strona 19)
- „Konieczność dzielenia dodatku katalizatora tłumaczony jest jego częściowym termicznym rozkładem.” (strona 25)
- „Metodologia ta pozwala na utworzenie węgiel-azot i węgiel-węgiel w jednoetapowym procesie” (strona 29)
- „Użycie analogicznego substratu z alkinem wewnętrznym kierowało przebieg reakcji w stronę produktów ...” (strona 31)
- „uzyskać bardziej szczegółowy wgląd w kwestię natury tego procesu” (strona 48)

przy czym te potknięcia językowe nie wpływają na moją bardzo pozytywną ocenę recenzowanej pracy.

Podsumowując, Kandydatka z sukcesem zrealizowała postawione przed nią cele badawcze, znalazła łagodne warunki prowadzenia tandemowych reakcji cyklizacji/sprzęgania dla terminalnych, wewnętrznych oraz nieaktywowanych alkinów, które pozwalają na syntezę pochodnych cyklopentanów zawierających egzocykliczne wiązanie podwójne. Reakcje te najczęściej przebiegały z wysoką stereoselektywnością prowadząc przede wszystkim do izomerów zawierających wiązania podwójne o konfiguracji *E*. Metodologie opracowane przez Doktorantkę, dzięki zastosowaniu słabych zasad oraz relatywnie niskiej temperatury, pozwoliły na uzyskanie szeregu produktów zawierających różnorodne grupy funkcyjne, co wyróżnia je na tle innych metod używanych w syntezie tej grupy związków organicznych. Dodatkowo, obszerny materiał badawczy zawarty w częściach doświadczalnych załączonych publikacji pokazuje, że Doktorantka jest sprawną eksperymentatorką i posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Uważam, że praca doktorska mgr inż. Aleksandry Błockiej bez wątpienia spełnia wszystkie wymogi stawiane przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.: Dz.U. 2023 r. poz. 742 z późn. zm.), dlatego wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.