

Prof. dr hab. Inż. Jacek Skarżewski

Emerytowany prof. zw. Politechniki Wrocławskiej

Wydział Chemiczny PWr

Tel.: +48 694 998 406

E-mail: jacek.skarzewski@gmail.com

jacek.skarzewski@pwr.edu.pl

Wrocław, 24 lipca 2023

Opinia

o pracy doktorskiej pani mgr inż. Aleksandry Błockiej pt. “Katalizowane palladem tandemowe cyklizacje 5-egzo-dig acetylenowych związków karbonylowych z następczym sprzężaniem z (pseudo)halogenkami (hetero)arylowymi”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opisuje badania przeprowadzone przez Autorkę pod kierunkiem pana dr. hab. Wojciecha Chaładaja, prof. Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie, w Zespole VI IChO PAN. Praca ta związana jest z tematyką badawczą uprawianą od szeregu lat przez Promotora ze znakomitymi rezultatami. Badania dotyczą katalizowanych kompleksami palladu tandemowych reakcji karbocyklizacji pochodnych acetylenowych.

Zamiarem pani mgr Aleksandry Błockiej było opracowanie efektywnych warunków katalitycznych dla reakcji karbocyklizacji połączonej ze sprzężaniem powstających związków pośrednich z halogenkami aryłowymi. Kolejnym etapem badań miały być próby użycia w analogicznych reakcjach alkinów nieterminalnych, jako bardziej wymagających substratów. Dalszą kontynuacją badań było opracowanie warunków dla reakcji cyklizacji/sprzężania związków nieaktywowanych, a końcowy fragment przedsięwzięcia polegał na eksperymentach, których celem było zaproponowanie najbardziej prawdopodobnej ścieżki mechanistycznej. Te ostatnie rezultaty postanowiono poprzeć obliczeniami kwantowo-chemicznymi (DFT). Takie cele badawcze zostały sprecyzowane i są przedstawione jako tezy pracy doktorskiej (str. 13 dysertacji).

Jakkolwiek katalizowane kompleksami palladu reakcje syntezy mają już długą i bogatą historię, to ciągle jest miejsce dla poszukiwania nowych zastosowań układów

katalitycznych. Istotnym dalszym uzasadnieniem są ograniczenia istniejących metod, a także niejednokrotnie trudny syntetyczny dostęp do oczekiwanych produktów reakcji. Do takiego nurtu prac zaliczam przedstawione w dysertacji badania, a same tezy uznaję za niebanalne. Postawione i skutecznie zrealizowane zadania badawcze oceniam bardzo pozytywnie.

Na przedstawioną dysertację składają się zasadniczo trzy oryginalne publikacje ogłoszone w uznanych czasopismach naukowych: *RSC Adv.* **2019**, *9*, 40152-40167. (3 cyt. niezależne), *Molecules*, **2022**, *27*, 630 (10 pp), (1 cyt. niezależne) i *Chem. Comm.* **2023**, *59*, 5547-5050. We wszystkich tych pracach Doktorantka jest pierwszą autorką, a prace te, poza Promotorem, mają w dwóch przypadkach jednego lub dwóch współautorów. Do dysertacji dołączono formalne oświadczenia (zgodnie z zapisem par. 5.2 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018) wszystkich autorów prac, precyzujące co kto zrobił. Te oświadczenia, jak i treść polskiego omówienia wspomnianych publikacji dowodzą, że istotnie opisane w dysertacji rezultaty są dziełem Doktorantki.

Polskie omówienie własnych trzech publikacji jest wzbogacone o streszczenie całości, cel badań, wstęp i krótkie rozdziały referujące stan wiedzy (razem 15 str.). Rozdziały te słusznie odnoszą się do regiochemii cyklizacji (reguły Baldwina i ich rozszerzenie) i aktywacji alkinów metalami. Następnie omówiono znane karbocyklizacje z udziałem związków karbonylowych, w tym reakcje nieaktywowanych acetylenowych ketonów, a dalej użycie tych metod do syntezy pierścieni heterocyklicznych. W tej części cytowano 43 publikacje, w większości ogłoszone w ostatnich latach. W ślad za pracami I. V. Alabugina i innych (2011-2016), szczegółowo rozpatrzono cyklizacje nukleofilowe alkinów, uwzględniając stosowne oddziaływania orbitali frontalnych. Referując znane cyklizacje alkinów promowane zewnętrznym elektrofilem aktywującym wiązanie potrójne ze stabilizowanymi karbo-nukleofilami, Doktorantka rozpatrywała opisany w literaturze wpływ użytej zasady na kierunek reakcji. W tym kontekście przywołana została aktywacja palladocyklicznych katalizatorów Buchwalda pod wpływem łagodnych zasad. Na tej podstawie, prof. W. Chaladaj w jej macierzystym Laboratorium, opracował skuteczną metodę cyklizacji 5-*egzo-dig* cechującą się dobrą tolerancją różnych grup

funkcyjnych zarówno w strukturze nukleofila jak i elektrofilowego partnera sprzężenia (*Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1820-1825.). Własne prace Doktorantki stanowią dalsze rozwinięcie tego odkrycia.

Jak już wspomniałem, katalizowane palladem tandemowe reakcje cyklizacji i sprzężenia cieszą się znacznym zainteresowaniem badaczy. W latach 2000-2023 Web of Science dla hasła <carbocyclization & alkynes> rejestruje ponad 360 prac, a dla <tandem cyclization & couplings with aryl halides> 64 prace. Za najważniejszy dla całej szerszej dziedziny uznaję artykuł przeglądowy. „Advances in Palladium-Catalyzed Cascade Cyclizations.” w *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 3821-3871. Co zrozumiałe, ograniczony ramami dysertacji przegląd stanu wiedzy cytuje tylko niektóre publikacje. Przedstawione przez Autorkę omówienie mechanizmu i przykłady zastosowań reakcji tandemowych katalizowanych palladem cyklizacji, w kontekście Jej własnych wyników, uznaję za odpowiednie. Tu zostały zacytowane najważniejsze prace. Ten fragment dowodzi kompetencji Autorki, a sam tekst napisany jest zrozumiale i świadczy o znajomości zarówno ogólnych zasad katalizy organometalicznej, jak i głównych rezultatów szczegółowych prac poprzedników.

Kolejno, na stronach 34-51 przedstawiono przeprowadzone, własne eksperymenty i wnioski. W pierwszej części Autorka opisała opracowanie warunków reakcji cyklizacji/sprzężenia dla alkinów terminalnych i zademonstrowała zakres stosowalności dla bardzo wielu związków. Potem, przeprowadzając reakcje w warunkach konkurencyjnych i oznaczając ilości otrzymywanych produktów, zaproponowała mechanizm cyklu katalitycznego. Oceniam ten fragment badań jako dobrze dokumentujący pomysłowość i kompetencje Doktorantki. Dalej, w drugiej części, pokazała opracowanie warunków dla trudniej zachodzących cyklizacji nieterminalnych pochodnych acetylenowych z następczym sprzężeniem z bromkami aryłowymi i również tu zbadała zakres stosowalności tej metody (33 przykłady!). Do dyskusji mechanizmu procesu katalitycznego wykorzystała także obliczone profile zmian ΔG , a odbiegając od oczekiwanej reaktywności pochodnej 1,3-diketonu słusznie interpretowała jako efekt preferencyjnego usunięcia palladu z cyklu w postaci nieproduktywnego chelatu. W następnej, trzeciej części pracy Doktorantka rozszerzyła zasadniczą metodologię

cyklizacji/sprzęgania. Jako materiały wyjściowe zastosowała pochodne ketonowe z fragmentami acetylenowymi. Aby nukleofilowa cyklizacja była możliwa, konieczna była aktywacja karbonylowego atomu węgla. Osiągnęła to stosując odpowiednie pochodne enaminy. Po wstępnej optymalizacji dla pochodnej pirolidynowej, przeprowadziła sprzęganie generowanych produktów cyklizacji z 21 różnymi triflanami aryłowymi, uzyskując 41-99% wydajności. Przedstawiła też wysoce prawdopodobny mechanizm reakcji cyklizacji/sprzęgania enamin acetylenowych, wspierając go dodatkowo wynikami obliczeń kwantowo-chemicznych.

Bardzo liczne, przeprowadzone doświadczenia opisane są wyczerpująco, w sposób umożliwiający ich powtórzenie. Powstające w katalitycznych reakcjach związki są charakteryzowane za pomocą opisanych numerycznie i poprawnie interpretowanych widm ^1H i ^{13}C NMR oraz widm HR MS. Reakcje karbocykloaddycji przebiegały diastereoselektywnie, a konfiguracji produktów dowodzą: w jednym przypadku struktura rentgenograficzna, a w innym obserwowane oddziaływania typu NoE (NMR 1D-NOESY).

Moim zdaniem syntetyczna/katalityczna część zadania została wykonana z pełnym sukcesem, a otrzymane pośrednie i końcowe produkty zostały poprawnie scharakteryzowane i opisane. Warta podkreślenia jest zademonstrowana biegłość i sprawna interpretacja widm i właściwe wnioski dotyczące struktury wyciągnięte na podstawie technik ^{13}C i ^1H NMR.

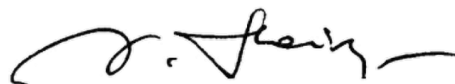
Polska wersja rozprawy jest napisana w zdecydowanej większości poprawnym językiem, a stosowana nomenklatura chemiczna jest prawidłowa. Moje drobne zastrzeżenia budzi używanie (przez analogię do nazwy angielskiej) określenia ketoester zamiast prawidłowej wg. polskiej nomenklatury ketonoester. Czynniki stereoelektroniczne (str. 18, Schemat 3) to raczej czynniki stereoelektronowe, a zamiast ... z uwodnieniem ... (str. 34, ostatni wiersz) powinno być ...z uwolnieniem ...

Dostrzeżone drobne usterki redakcyjne nie deprecjonują wartości naukowej przeprowadzonych badań, które oceniam bardzo pozytywnie. Podkreślam tu zwłaszcza znaczenie naukowe opracowanych syntez, bardzo szeroki zakres wykonanych prac oraz znakomite opanowanie przez Autorkę techniki eksperymentalnej chemika-organika i

sprawne posługiwanie się metodami analizy strukturalnej. Ogłoszone w znakomitych czasopismach publikacje przynoszą bardzo bogaty materiał eksperymentalny, a także inteligentnie przeprowadzone rozważania mechanistyczne.

W moim przekonaniu, przedłożona rozprawa doktorska w pełni spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) i w związku z powyższym rekomenduję Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN dopuszczenie pani mgr inż. Aleksandry Błockiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto uważam, że ilość skutecznie przeprowadzonych syntez i wykazany szeroki zakres stosowalności opracowanych procedur katalitycznych, a także zaprojektowane i przeprowadzone doświadczenia służące określeniu mechanizmu katalitycznych reakcji cyklizacji/sprzęgania, dowodzą bardzo wysokich kompetencji Autorki. Opublikowane i już cytowane prace świadczą o wysokim poziomie naukowym badań i ich wkładzie do rozwoju dyscypliny. Na tej podstawie wnoszę o rozważenie wyróżnienia ocenianej rozprawy doktorskiej.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Stankiewicz', with a horizontal line extending to the right.