



Poznań, 27 sierpnia 2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Stanisławy Tarnowicz-Ligus

pt. „Zastosowanie metody Hecka w reakcjach z udziałem związków allilowych”

przygotowanej pod kierunkiem naukowym Pani Promotor - Prof. dr hab. Anny Marii Trzeciak

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej mgr Stanisławy Tarnowicz-Ligus jest pismo prof. dr hab. Anny Marii Trzeciak, Przewodniczącej Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Wrocławskiego, z dnia 25 czerwca 2020 r.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Stanisławy Tarnowicz-Ligus zatytułowana „Zastosowanie metody Hecka w reakcjach z udziałem związków allilowych” została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w Zespole Katalizy i Chemii Koordynacyjnej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Anny Marii Trzeciak. Jest to typowa praca z obszaru katalizy, która dotyczy, najogólniej rzecz ujmując, wykorzystania różnych wariantów reakcji Hecka do otrzymywania funkcjonalizowanych układów arylowych o potencjalnym znaczeniu biologicznym. Elementem łączącym ten ambitny projekt badawczy jest wykorzystanie substratów allilowych jako platform do efektywnego tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel na drodze katalitycznej aktywacji wiązań C-H w reakcji z halogenkami aryłowymi lub jej modyfikacji opartej na zastosowaniu związków boroorganicznych jako donorów grup arylowych.

Otrzymane przez Doktorantkę wyniki bazują zasadniczo na wykorzystaniu reakcji Hecka, która na stałe weszła już do kanonu nowoczesnej syntezy organicznej. Katalityczne reakcje sprzęgania wiązań węgiel-węgiel są - można śmiało to stwierdzić - jedną ze specjalności Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego i stanowią jeden z jego znaków rozpoznawczych. Na bazie tych badań powstały już na tym Wydziale dziesiątki bardzo dobrych i dobrze cytowanych prac naukowych, które są zazwyczaj publikowane w bardzo dobrych czasopismach o istotnym współczynniku wpływu. Wiele z tych prac powstało przy udziale promotora pracy doktorskiej – Pani prof. dr hab. Anny Marii Trzeciak - niekwestionowanej liderki tej tematyki w Polsce. Warto także dodać, że choć reakcja Hecka jest dość powszechna, to badania nad nią są nadal bardzo aktualne i prace w tym obszarze cieszą się niezmiennie sporym zainteresowaniem świata naukowego, gdyż dzięki niej możliwe jest otrzymanie



szeregu bardzo interesujących dla przemysłu farmaceutycznego pochodnych z dużą wydajnością i selektywnością.

Recenzowana praca została przedstawiona w formie klasycznej rozprawy składającej się z sześciu zasadniczych części obejmujących: wprowadzenie, część literaturową, cel pracy, prezentację procedur syntetycznych i analiz otrzymanych związków oraz rozdział poświęcony badaniom własnym, zwieńczony podsumowaniem. Całość uzupełnia bogata bibliografia (182 pozycje), streszczenia i ankieta dorobku naukowego Doktorantki. Część literaturową pracy oceniam bardzo pozytywnie. Autorski przegląd literatury prezentuje aktualny stan wiedzy w dziedzinach leżących w sferze zainteresowań Doktorantki i stanowi krytyczną analizę dostępnych doniesień literaturowych, nie ograniczając się wyłącznie do aspektów syntetycznych, lecz prezentując także złożone implikacje mechanistyczne badanych reakcji i zastosowania uzyskiwanych w ich wyniku produktów.

Omówienie wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej przynosi szereg interesujących przykładów na nowatorskie zastosowanie kompleksów i/lub nanocząstek palladu w roli katalizatorów reakcji sprzęgania z udziałem funkcjonalizowanych związków allilowych. W pierwszej części badań własnych Doktorantka przedstawia wyniki badań poświęconych wysoce selektywnej syntezie arylowanych aldehydów w wyniku reakcji sprzęgania alkoholu allilowego z halogenkami aryłowymi w obecności kompleksów palladu i octanu sodu. Pozytywne wyniki skłoniły Doktorantkę do rozszerzenia badań na grupę bardziej rozbudowanych strukturalnie substratów allilowych oraz przetestowanie „utleniającego” wariantu reakcji Hecka z udziałem kwasu fenyloboronowego w obecności kompleksów palladu. Ten pomysł uważam za bardzo celny, gdyż w przeciwieństwie do klasycznego sprzęgania Hecka, potencjał syntetyczny reakcji z użyciem alternatywnych do halogenków arylowych reagentów, nie jest jeszcze w pełni wykorzystany, pomimo szerokiej dostępności kwasów aryloboronowych. Intuicja Doktorantki okazała się trafna, gdyż w badaniach nad arylowaniem alkoholu cytrylowego udowodniła, iż wybór metody katalitycznej wpływa na selektywność i skład otrzymanych produktów. Logiczną konsekwencją prowadzonych prac było podjęcie badań z udziałem substratów allilowych występujących w naturze, co może mieć fundamentalne znaczenie w projektowaniu syntez związków o potencjalnej aktywności biologicznej. Efektem prowadzonych badań było opracowanie nowych procedur katalitycznych reakcji arylowania linalolu, eugenolu i estragolu oraz ich pochodnych. Doktorantka dowiodła, że metodologia „utleniającej” reakcji Hecka może być alternatywnym sposobem funkcjonalizacji wybranych



związków allilowych i z powodzeniem może być wykorzystana do otrzymywania arylowych pochodnych estragolu i eugenolu.

W pracy doktorskiej duży nacisk położono na optymalizację warunków poszczególnych reakcji i wyodrębnienie najefektywniejszych i najbardziej selektywnych układów katalitycznych, bazując nie tylko na homogenicznych i heterogenicznych katalizatorach palladowych, ale - co warto podkreślić, stosując także innowacyjne kompleksy palladu z ligandami fosfinowymi immobilizowane w materiale typu MOFs. Na uznanie zasługuje także przemyślany dobór substratów i umiejętnie zaplanowany program badawczy rozprawy. Doświadczenie zdobyte podczas optymalizacji warunków katalitycznych reakcji sprzęgania z użyciem relatywnie prostych substratów, takich jak alkohol allilowy czy cynamonowy, Doktorantka wykorzystała w dalszej części pracy badając reaktywność związków o bardziej złożonej budowie, takich jak eugenol i jego pochodne. Ponadto, w wyniku prac zidentyfikowano i częściowo scharakteryzowano kilkadziesiąt pochodnych arylowych, wzbogacając istniejącą paletę tych związków, co ma ogromne znaczenie ze względu na ich istotny potencjał aplikacyjny w różnych obszarach komercyjnych, o czym Doktorantka wspomina w części literaturowej rozprawy doktorskiej.

Oceniając formę przedstawionej rozprawy mogę jednoznacznie stwierdzić, że praca doktorska Pani mgr Stanisławy Tarnowicz-Ligus jest napisana przejrzysto i starannie. Opis badań cechuje trafna interpretacja uzyskanych wyników oraz wnikliwa dyskusja. Rozprawa świadczy o dobrym opanowaniu przez Doktorantkę różnorodnych technik badawczych, biegłości w prowadzeniu testów katalitycznych i projektowaniu syntez oraz umiejętności prowadzenia samodzielnej pracy badawczej. Prezentowane wyniki badań są należycie udokumentowane, a poziom dyskusji jasno wskazuje na fakt, iż Doktorantka wywodzi się ze znakomitej szkoły naukowej Pani Promotor – prof. dr hab. Anny Marii Trzeciak.

Moje zastrzeżenia budzi jedynie pewna swoboda Doktorantki w podejściu do nazewnictwa związków chemicznych, a szczególnie przywiązanie Doktorantki do nomenklatury anglojęzycznej, co uwidacznia się w regularnym pomijaniu interfiksów „o” w tłumaczeniach nazw anglojęzycznych na język polski (np. w nazwach systematycznych umieszczonych pod Schematem 2 zamiast „fenylo-” pojawia się „fenyl-”). Co ciekawe, tej zasady Doktorantka nie stosuje już w nazwach produktów reakcji wymienionych w części doświadczalnej, które z reguły są poprawne (choć i tu zdarzają się wyjątki). Wątpliwości budzą też nazwy systematyczne niektórych związków, np. kompleksu



$\text{PdCl}_2(\text{COD})$ na str. 76, czy cyklicznego aldehydu (związek 6a) na str. 55. Przy okazji chciałbym zapytać Doktorantkę czy pokusi się o wyjaśnienie mechanizmu powstawania tego nieoczywistego na pierwszy rzut oka produktu reakcji alkoholu allilowego z 1,2-dijodobenzenem? W części doświadczalnej dotyczącej charakterystyki produktów reakcji, związki o różnej strukturze mają niejednokrotnie przypisane te same symbole, co może utrudniać lekturę i odniesienie do opisu badań własnych. Warto podkreślić, iż w tekście pojawiają się jedynie nieliczne określenia żargonowe, np. „słabe silany” (str. 12). Przez niedopatrzenie zdarza się jednak Doktorantce opisywać utlenianie kwasów karboksylowych, zamiast ich redukcji lub proponować nietypową wartościowość litu we wzorze tajemniczego reduktora $\text{Li}(\text{t-BuO})_3$ (oba przykłady pochodzą ze str. 12). Chciałbym jednak jednoznacznie podkreślić, iż powyższe uwagi nie mają wpływu na moją pozytywną ocenę pracy Pani mgr Stanisławy Tarnowicz-Ligus.

Reasumując, rozprawa doktorska Pani mgr Stanisławy Tarnowicz-Ligus zawiera liczne elementy nowości naukowej, a jej wyniki mogą stanowić istotny wkład do metodologii katalitycznych reakcji sprzęgania wiązań węgiel-węgiel. Uzyskane wyniki są niewątpliwie na wysokim poziomie, czego odzwierciedleniem są trzy publikacje w dobrych czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej – *Tetrahedron*, *European Journal of Inorganic Chemistry* i *Molecules*. Konkludując stwierdzam, że w mojej opinii recenzowana praca Pani mgr Stanisławy Tarnowicz-Ligus spełnia zwyczajowe i ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim, w związku z czym przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Piotr Pawluć