



prof. dr hab. Cezary Pietraszuk

Poznań, 18 sierpnia 2020 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Wirwis zatytułowanej
„Reakcje funkcjonalizacji nienasyconych alkoholi i ketonów
katalizowane związkami palladu”

Praca doktorska mgr Anny Wirwis została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego pod promotorską opieką prof. dr hab. Anny Trzeciak.

Pomimo spektakularnego postępu jaki się dokonał w badaniu katalitycznych metod syntezy organicznej, wydaje się że dalsza eksploracja tej tematyki może doprowadzić do znalezienia nowych, znacząco udoskonalonych procedur otrzymywania wielu grup związków. Rozwój metod katalitycznego sprzęgania stanowi niesłabnący przedmiot zainteresowania, o czym świadczy znacząca coroczna liczba publikacji. Rozprawa reprezentuje eksplorowaną przez wiele grup badawczych tematykę dotyczącą poszukiwania nowych wysokowydajnych i selektywnych katalitycznych metod syntezy pochodnych organicznych o dużym potencjale aplikacyjnym. Tematyka dobrze wpisuje się w zainteresowania naukowe promotora pracy prof. dr hab. Anny Trzeciak, której zespół od wielu lat z powodzeniem bada zastosowanie związków metali przejściowych i nanocząstek metali jako katalizatorów homogenicznych i heterogenizowanych w syntezie organicznej.

Zasadniczym celem badań realizowanych w ramach przedstawionej do recenzji pracy było opracowanie wydajnych i selektywnych metod syntezy sfunkcjonalizowanych ketonów wykorzystujących procesy katalityczne. Cele szczegółowe obejmują opracowanie metod syntezy β -aryloketonów z wykorzystaniem alkoholi homoallilowych lub but-3-en-2-onu a także opracowanie efektywnej metody syntezy diarylowanych ketonów. W badaniach zaplanowano wykorzystanie jako prekursorów prostych kompleksów anionowych lub obojętnych kompleksów palladu nie zawierających stabilizującego i modyfikującego właściwości stereoelektronowe liganda, np. fosfiny lub *N*-heterocyklicznego liganda karbenowego. Zaplanowano natomiast użycie imidazoliowych cieczy jonowych jako składników układu katalitycznego oraz zastosowanie reaktorów mikrofalowych. W użytych kompleksach anionowych podstawiony kation imidazoliowy pełni także rolę niekoordynującego przeciwjonu. Ponadto za cel pracy postawiono sobie próbę opracowania metody otrzymywania β -aryloketonów z użyciem katalizatorów palladowych naniesionych na materiały polisiloksanowe o strukturze mikrosfer. Cel pracy został jasno i precyzyjnie sformułowany.

Przedstawiona do oceny dysertacja składa się z trzech zasadniczych części, tj. przeglądu literaturowego, części doświadczalnej oraz dyskusji wyników. Całość uzupełnia streszczenie w języku

polskim i angielskim. W dysertacji zawarto ponadto cel badań, podsumowanie i wnioski, bibliografię, wykaz stosowanych skrótów oraz listę publikacji i komunikatów Doktorantki tematycznie związanych z pracą doktorską.

W obszernej części literaturowej, na podstawie 251 pozycji literaturowych, na 52 stronach mgr Wirwis scharakteryzowała arylowane ketony i ich zastosowania, opisała metody otrzymywania arylowanych ketonów stosowane w syntezie organicznej, w tym metody wykorzystujące reaktory mikrofalowe. Następnie przedstawiła i scharakteryzowała katalityczne metody otrzymywania arylowanych olefin oraz mono- i diarylowanych ketonów. W szczególności, Doktorantka opisała reakcje sprzęgania Mizorokiego-Hecka i tandemowe metody syntezy obejmujące sekwencje reakcji Hecka oraz izomeryzacji. W ostatnich podrozdziałach opisała sekwencyjne przemiany prowadzące do otrzymywania nasyconych i nienasyconych mono- i diarylopodstawionych ketonów.

Część literaturowa świadczy o dobrej znajomości przez Doktorantkę stanu wiedzy. Bibliografia jest bardzo bogata i uwzględnia najważniejsze publikacje i prace przeglądowe związane z tematyką rozprawy. W części literaturowej nie dostrzegłem błędów merytorycznych. Na schematach 21 i 31 przedstawiających mechanizm reakcji Hecka etap β -eliminacji wodoru nazwano etapem redukującej eliminacji. Podejrzewam, że jest to efektem niedostatecznie dokładnej korekty ponieważ w tekście tego błędu nie powtórzono. Dostrzegłem także błąd na schemacie 22b.

W części eksperymentalnej Doktorantka na 30 stronach umieściła niezbędne informacje dotyczące używanych odczynników i rozpuszczalników, opisała procedury syntezy, metody analizy i identyfikacji otrzymanych związków. Część eksperymentalna pracy została napisana poprawnie. Wszystkie otrzymane produkty reakcji katalitycznych scharakteryzowano za pomocą spektroskopii ^1H NMR oraz spektrometrii mas. Dla wielu związków opisano także widma spektroskopii ^{13}C NMR.

Część dysertacji zawierająca opis i dyskusję uzyskanych wyników podzielona została na cztery rozdziały. Pierwszy rozdział poświęcono wynikom badań nad funkcjonalizacją alkoholi homoallilowych. Jako reakcje testową wybrano sprzęganie but-3-en-2-olu z jodobenzenem. Stwierdzono, że w obecności katalizatorów palladowych reakcji Hecka towarzyszy następująca efektywna izomeryzacja prowadząca do otrzymania nasyconego β -aryloketonu. Próby użycia jako prekursorów kompleksów anionowych w różnych rozpuszczalnikach i w obecności różnych zasad skutkowały niewielkimi wydajnościami produktu. W celu zrozumienia niskiej aktywności kompleksów anionowych reakcje testową przeprowadzono w atmosferze diwodoru (co zapewne miało umożliwić wygenerowanie kompleksów palladu na zerowym stopniu utlenienia i/lub nanocząstek palladu o potencjalnych właściwościach katalitycznych). Zaobserwowano jednak wyłącznie produkty izomeryzacji i uwodornienia. Optymalne wydajności 4-fenylbutan-2-onu uzyskano stosując równomolowy stosunek reagentów, $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$ użyty stosunku równomolowym z chlorkiem imidazoliowym, NaHCO_3 jako zasadę oraz mieszaninę DMF i H_2O jako medium reakcyjne. Wpływ dodatku cieczy jonowej na wydajność 4-arylobutan-2-onu ujawnił się gdy testowano reakcje but-3-en-2-olu z wybranymi jodkami aryłowymi. W każdym przypadku obserwowano wzrost wydajności oczekiwanego produktu w obecności cieczy jonowych, przy czym efekt ten jest najslabiej obserwowany dla reakcji z jodobenzenem. Reakcja z użyciem 4-jodofenolu przebiega selektywnie, natomiast w przypadku użycia pozostałych jodków arylowych otrzymuje się mieszaninę izomerów, tj. obok głównego produktu, 4-arylobutan-2-onu otrzymuje się ok. 7-13% 3-arylobutan-2-onu. Dla innych alkoholi jako materiałów wyjściowych reakcja ma podobny przebieg, choć występują różnice

w wydajnościach produktów. W kolejnym etapie opracowano warunki wydajnej (98%) i w pełni selektywnej syntezy 4-(4-hydroksyfenilo)butan-2-onu (tzw. ketonu malinowego) w skali laboratoryjnej. Z ciekawością wysłuchałbym komentarza Doktorantki do tej części pracy dotyczącego kryteriów wyboru cieczy jonowej. Czy w układzie obserwuje się tworzenie osadu nanocząstek palladu? Czy istnieje możliwość, że reakcja katalizowana jest poprzez nanocząstki palladu?

Drugą część badań poświęcono opracowaniu efektywnych metod otrzymywania 4-fenylobutan-2-onu na drodze sekwencji reakcji arylowania but-3-en-2-onu oraz uwodornienia wiązania podwójnego węgiel – węgiel. W reakcji sprzęgania z jodofenolem ponownie stwierdzono niską aktywność katalityczną kompleksów anionowych, które umożliwiały selektywne tworzenie (E)-4-fenylobut-3-en-2-onu jednak z wydajnościami poniżej 50%. W obecności $[PdCl_2(cod)]$ użytego samodzielnie lub w obecności cieczy jonowej uzyskano 79-82% wydajności produktu sprzęgania oraz obserwowano śladowe ilości 4,4-difenylobut-3-en-2-onu. Uwodornienie gazowym wodorem w tym samym naczyniu reakcyjnym, bez wcześniejszego rozdzielania mieszaniny reakcyjnej prowadzi do otrzymania mieszaniny produktów zawierającej 74-82% 4-fenylobutan-2-onu a także nienasycony oraz nasycony produkt diarylowania. W celu wyjaśnienia niskiej aktywności katalitycznej kompleksów anionowych w reakcji sprzęgania but-3-en-2-onu z jodofenolem wykonano reakcję w obecności gazowego diwodoru. Stwierdzono znaczący wzrost konwersji. Za pomocą serii mikrofotografii TEM oraz testu rtęciowego Doktorantka wykazała, że rzeczywistym katalizatorem sprzęgania but-3-en-2-onu z jodobenzenem prowadzonego w obecności kompleksów anionowych są nanocząstki palladu.

W kolejnej części badań mgr Anna Wirwis podjęła próbę opracowania procedury syntezy nienasyconych oraz nasyconych diarylowanych ketonów korzystając z but-3-en-2-onu jako materiału wyjściowego. W tym celu, w pierwszej kolejności, w wyniku serii eksperymentów opracowała procedurę selektywnej syntezy nienasyconych monoarylowanych ketonów ((E)-4-fenylobut-3-en-2-onów) z wydajnościami powyżej 90%. Optymalizacja składu układu reakcyjnego obejmowała dobór katalizatora, zasady, rozpuszczalnika a także warunków prowadzenia procesu. Kluczowy dla selektywności procesu okazał się dobór stosunku molowego reagentów $[PhI]/[MVK] = 2/3$ oraz zasady (najefektywniejszą okazał się $NaHCO_3$). Najwyższą aktywność uzyskano stosując $Pd(OAc)_2$ jako prekatalizator. Procedura obejmuje prowadzenie procesu w reaktorze mikrofalowym. Otrzymane (E)-4-arylobut-3-en-2-ony zostały bez izolacji z mieszaniny reakcyjnej wykorzystane do syntezy 4,4-difenylobut-3-en-2-onów. Efektywna procedura syntezy tych związków przewiduje użycie odpowiedniego jodku arylu oraz zasady (jako optymalną na podstawie serii eksperymentów wybrano

K₂CO₃). W przypadku użycia dwóch różnych jodków arylowych reakcja prowadzi do utworzenia mieszaniny stereoizomerów z łączną wydajnością powyżej 90%. Stwierdzono, że kolejność użycia jodków arylowych w procesie tandemowym wpływa zarówno na wydajność jak i na stereoselektywność. Czy Doktorantka zechciałaby przedyskutować ten efekt? Czy obserwowano zmiany w stosunku molowym stereoizomerów w czasie trwania reakcji? Opracowana przez Doktorantkę tandemowa procedura otrzymywania nasyconych diaryloketonów obejmuje użycie w drugim etapie syntezy tripropyloaminy jako zasady. Należy wskazać, że Doktorantka w roli zasady przemysłnie użyła odpowiednio dobraną aminę ponieważ umożliwia ona wygenerowanie kompleksów hydrydowych palladu niezbędnych do redukcji wiązania podwójnego. Reakcja prowadzona jest w reaktorze mikrofalowym i pozwala otrzymać 4,4-arylobutan-2-ony z wydajnościami 57-83%, którym towarzyszy jednak 13-37% nienasyconego diaryloketonu. Wydaje się, że w przypadku tej procedury możliwa byłaby dalsza optymalizacja selektywności.

Realizując ostatnią część badań mgr Wirwis wykorzystwała sfunkcjonalizowane mikrosfery polisiloksanowe jako nośniki dla palladu i otrzymane odpowiednie katalizatory heterogeniczne użyła do syntezy arylowanych ketonów. Katalizatory heterogeniczne zostały otrzymane w wyniku impregnacji nośnika acetonowym roztworem octanu palladu(II). W pracy wykorzystano nośniki zawierające grupy 3-aminopropylowe oraz *N*-propylo-2-pirydylometanoiminową oraz katalizator otrzymany w wyniku pirolizy impregnowanego palladem polimeru zawierającego grupy 3-aminopropylowe. Otrzymane katalizatory scharakteryzowano wykorzystując spektroskopię IR, oraz skaningową i transmisyjną mikroskopię elektronową, w tym mikroanalizę EDS. Najlepsze wyniki uzyskano z wykorzystaniem nośnika zawierającego grupy aminowe. Badania umożliwiły opracowanie metody syntezy 4-fenylobutan-2-onu na drodze sekwencji reakcji sprzęgania Hecka but-3-en-2-olu z jodobenzenem oraz izomeryzacji. Reakcja prowadzi do wytworzenia mieszaniny regioizomerów z niemal ilościową łączną wydajnością i stosunkiem [4-fenylobutan-2-onu] / [3-fenylobutan-2-onu] wynoszącym ok. 10/1. Wykazano, że katalizator nie traci aktywności przez kolejnych 11 cykli reakcyjnych, przy czym katalizatora po każdym cyklu nie izolowano z układu reakcyjnego. Mgr Wirwis wykazała, że otrzymany katalizator heterogeniczny jest aktywny katalitycznie w reakcji sprzęgania but-3-en-2-onu z jodobenzenem. Opracowana procedura umożliwia wysokowydajną i selektywną syntezę 4-fenylobutan-2-onu przy stosunkowo niskim stężeniu palladu równym 0,05 %mol. Wykazano, że katalizator zachowuje aktywność przez 8 cykli reakcyjnych. Procedura przewiduje w tym przypadku użycie reaktora mikrofalowego. W części badań poświęconej katalizie z użyciem mikrosfer polisiloksanowych zabrakło charakterystyki nośnika (charakterystyki powierzchni, zawartości grup funkcyjnych). Na jakiej podstawie oszacowano ilość palladu na nośniku? Czy można wykluczyć homogeniczny przebieg reakcji, lub katalizę nanocząstkami palladu (naniesionymi lub znajdującymi się w roztworze), w szczególności że po serii reakcji stwierdzono niską zawartość palladu na nośniku? Wydaje się, że zabrakło w pracy jednego ze standardowych testów, które mogłyby pomóc w interpretacji.

Doktorantka posługuje się poprawnym naukowym językiem. W pracy znalazły się jedynie niezręczne sformułowania, np. „niska konwersja redukcyjnej reakcji” (str. 125), „nakierowanie selektywności reakcji” (str. 131), w warunkach mikrofal (str. 152) oraz sporo błędów typograficznych. Doktorantka często niepoprawnie stosuje spację pomiędzy nazwą lub symbolem pierwiastka a jego stopniem utlenienia ujętym w nawias okrągły. Nie zawsze używa też nawiasów kwadratowych we

wzorach kompleksów metali. Można dyskutować czy zamieszczone wzory strukturalne poprawnie jest nazywać „schematami” (np. schematy 1,3,4,5...). Wskazane drobne błędy edytorskie nie wpływają na wysoką ocenę merytoryczną pracy.

Praca jest bardzo obszerna. Podjęte zadania badawcze mogłyby stanowić przedmiot co najmniej dwóch prac doktorskich. Widoczna jest duża ambicja Doktorantki, dociekliwość i cierpliwość, które umożliwiły znalezienie warunków wysokowydajnego i selektywnego przebiegu dla szeregu procesów. W mojej opinii najważniejszym osiągnięciem pracy jest opracowanie warunków efektywnej syntezy mono i diarylopodstawionych enonów i ketonów. Doktorantka wykorzystuje nowoczesne metody prowadzenia reakcji (reaktory mikrofalowe), umożliwiające znaczące skrócenie czasu prowadzenia reakcji lub katalizę palladem naniesionym na odpowiedni nośnik, co umożliwiło wielokrotne użycie katalizatora. Wydaje się, że włączenie do rozprawy serii opracowanych na podstawie wykonanych badań protokołów syntez konkretnych związków uporządkowałoby pracę i uczyniło ją cenna lekturą nie tylko dla chemików organicznych.

Efektem prowadzonych przez mgr Wirwis badań są dwie publikacje w dobrych czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej. Doktorantka może się poszczycić ponadto dwoma komunikatami ustnymi i ośmioma posterowymi na międzynarodowych konferencjach naukowych.

Podsumowując stwierdzam, że mgr Anna Wirwis w swojej pracy doktorskiej przedstawiła bogaty materiał eksperymentalny. Zrealizowała dobrze sprecyzowane i ambitne cele badawcze. Wykazała się należyłą starannością oraz wysokimi umiejętnościami w zakresie katalizowanych palladem metod otrzymywania pochodnych organicznych.

Stwierdzam, że przesłana mi do recenzji praca doktorska mgr Anny Wirwis odpowiada warunkom określonym w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Wnoszę o dopuszczenie mgr Anny Wirwis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Cezary Pietrasuk