

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Pod tytułem:

Zastosowanie metody Hecka w reakcjach z udziałem związków allilowych

Autor:

mgr Stanisława Tarnowicz-Ligus

1. STRONA FORMALNA, TEMATYKA I ZAKRES PRACY

Przedstawiony do oceny dorobek naukowy i praca doktorska mgr Tarnowicz-Ligus są spójne tematycznie.

Badania opisane w rozprawie doktorskiej dotyczyły reakcji olefin z pochodnymi aryłowymi X-Ph, katalizowanych przez pallad. Reakcje tego typu zwane są reakcjami Hecka, gdy X = halogen, lub typu Hecke, gdy X jest innym podstawnikiem, np. grupą dihydroksyboranową; $-B(OH)_2$.

W katalitycznych testach użyto różne pochodne propenowe: alkohol allilowy, alkohol cynamonowy, linalol, oraz aromatyczne pochodne alkoholu allilowego: eugenol, estragol, oraz pochodne dimetoksy- i monometoksy-fenyloallilowe.

Rozprawa doktorska składa się ze wstępu (34 strony), opisu części doświadczalnej (23 strony), opisu wyników badań (25 stron), wniosków (na dwóch stronach), spisu 182 pozycji literaturowych (na 8 stronach, ale bez tytułów cytowanych artykułów) oraz jednostronicowego Wprowadzenia, Celu i zakresu pracy, i streszczeń. Proporcje pomiędzy wstępem, częścią doświadczalną, wynikami i spisem literatury ułożyły się w proporcji 38 % : 25 % : 28 % : 9 %, a więc zgodnie ze standardami.

Sformułowanym celem pracy było porównanie efektywności katalitycznej w reakcji tworzenia wiązania C-C wedle dwóch ścieżek syntezy: metody Hecka i metody typu Hecke, dobór efektywnych katalizatorów palladowych, optymalizacja warunków reakcji pod kątem wysokiej wydajności oczekiwanych produktów: aldehydów i/lub ketonów.

Niewypowiedzianym ale zrealizowanym celem pracy były też badania efektywności układu katalitycznego: różnych związków Pd(II) oraz ich immobilizowanych odpowiedników oraz palladu wprowadzanego do mieszaniny reakcyjnej w postaci nanocząstek immobilizowanych na PVP i czerni palladowej.

2. OCENA MERYTORYCZNA

2.1. Tematyka badawcza i sposób jej realizacji

Opisana praca badawcza składa się z dwóch części: pierwsza stanowi nieopublikowane testy katalizy reakcji pomiędzy alkoholem allilowym i jodobenzenem (lub bromobenzenem) z wykorzystaniem standardowych katalizatorów: $\text{PdCl}_2(\text{COD})$ i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oraz katalizatora palladowego na PVP w DMF. Z wysoką chemoselektywnością w tych testach powstawał aldehyd 3-fenylopropylowy. Większość przedstawionych eksperymentów to były wprawki przed poważnymi wyzwaniami opisanymi dalej, ale wyniki katalizy z użyciem palladu immobilizowanego na PVP zostały opublikowane. W rozprawie doktorskiej nie znalazłem informacji o recyklingu tych katalizatorów, chociaż w publikacji ujawniono, że oba użyte katalizatory wytrzymały 5 cykli z umiarkowaną wydajnością produktu głównego. Prawdopodobnie Autorka rozprawy ograniczyła informacje o immobilizowanych katalizatorach palladowych z powodu przygotowania ich przez innych współpracowników, co *explicite* jest wspomniane w części doświadczalnej (str.44-45).

Reakcje pomiędzy alkoholem cynamonowym i jodobenzenem wedle procedury Hecka ($\text{PdCl}_2(\text{COD})$) oraz z kwasem fenyloborowym, katalizowane przez różne związki palladu prowadziły do powstania 4 produktów diaryloaldehydowych. Najbardziej interesującym, bo nioczekiwanym rezultatem jest związek 5b (2,3-difenylo-2-prop-1-ol) otrzymany z wydajnością 75 % w reakcji typu Hecka katalizowanej przez katalizator $\text{Pd}_2(\text{DBA})_2$ w obecności octanu miedzi jako utleniacza w DMF po jednej godzinie ogrzewania mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 50 °C (Tabela 8, wiersz 6). W tych w miarę łagodnych warunkach związek ten był trwały, co pozwoliło na jego identyfikację.

W serii alkenów z liścia linalol, który jest dienenem uległ w reakcji Hecka zarówno α - jak i β -arylacji na terminalnym wiązaniu podwójnym z dobrymi wydajnościami w mieszaninie DMF-woda 4:1. Eugenol i estragol w reakcji Hecka również dały produkty α - i β -arylacji; dominującym produktem był 11 (2-metoksy-4-(3-fenylo-2-propen-1-yl)fenol. Analogiczne produkty otrzymano w reakcjach Hecka i typu Hecka z dobrymi wydajnościami przy użyciu katalizatorów homogennych. Wydajności tych przemian nie wzrosły w reakcji z kwasem fenyloborowym ani z jodobenzenem przy użyciu katalizatora palladowego na nośniku Ni-MOF. Ogólnie katalizatory homogeniczne: Pd-1 i Pd-2 dały o wiele wyższe wydajności produktów aryacji eugenolu niż ich immobilizowane analogi,

nie tylko dlatego, że palladowe składniki uwalniały się z enkapsulatu, jak wynika z analiz ICP i SEM.

Końcowe próby aryłacji terminalnego enu: 4-allilo-1,2-dimetoksybenzenu i 4-metoksyfenylo-prop-2-enu metodą Hecka dały produkty α - i β -aryłacji. Produkt α -aryłacji 4-metoksyfenylo-prop-2-enu uzyskano przy udziale octanu palladu(II) jako katalizatora, w obecności octanu sodowego po 6 godzinach ogrzewania mieszaniny w 100 °C z wydajnością 73 %, liczonej łącznie dla izomerów E i Z. Dalsze ogrzewanie mieszaniny przez 18 godzin doprowadziło do mieszaniny równowagowej pomiędzy izomerami E i Z, bez wzrostu sumarycznej wydajności reakcji. W reakcji 4-allilo-1,2-dimetoksybenzenu z kwasem fenylborowym, katalizowanej przez octan palladu już po 3 godzinach ogrzewania mieszaniny w 70 °C powstał produkt α -aryłacji z sumaryczną wydajnością 75 % (suma stężeń E i Z).

Natomiast w reakcji 4-metoksyfenylo-prop-2-enu z kwasem fenylborowym w obecności $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ po 24 godzinach ogrzewania w 80 °C z dobrą wydajnością otrzymano produkt β -aryłacji.

Ogólnie dla aryloallilowych pochodnych oraz 4-metoksyfenylo-prop-2-enu powstawały dwa produkty α -aryłacji: izomery E i Z, a ich stężenia końcowe (ilości izolowanych produktów) były zależne od energii aktywacji izomeryzacji $\text{E} \rightleftharpoons \text{Z}$. Ponieważ różne były warunki katalizowanych reakcji (temperatura, czas ogrzewania), zawartości poszczególnych izomerów E i Z dla związków ponumerowanych jako: 11, 13, 16 i 18, są przypadkowe i stąd raczej należałoby określać sumaryczną wydajność tych produktów α -aryłacji. Wydaje się, że stan równowagi termodynamicznej $\text{E} \rightleftharpoons \text{Z}$ został osiągnięty w przypadku anetolu (Tabela 21, wiersze 11 i 12) i dla 4-allilo-1,2-dimetoksybenzenu (Tabela 22, wiersze 1 i 2). W obu przypadkach stosunek stężeń końcowych $[\text{E}]/[\text{Z}]$ zmienił się nieznacznie po długotrwałym ogrzewaniu mieszanin reakcyjnych.

Który spośród 47 produktów otrzymanych w katalitycznie testowanych reakcjach znajdzie swoje zastosowanie (lub już je ma), trudno rozsądzić w pospiesznym przeglądzie baz związków biologicznie czynnych. Może jednak warto, zważywszy na biologiczną aktywność eugenolu, estragolu i linalolu, przepatrzyć bazy danych leków; biolodzy czekają na nowości, a nie każdy lubi syntezować związki organiczne. Należy jednak pamiętać, że wydajna synteza to etap pierwszy a izolacja produktu i oczyszczanie to drugi rozdział.

Szczęśliwie na drodze od substratu, nawet z liścia, do produktu (leku), są chemicy-katalitycy i mogą pomóc.

Eksperymenty zostały opisane dobrze, encyklopedyczne zestawienie widm MS i NMR dla ponad 50 związków pomaga warto przejść do opisu rezultatów, a jak trzeba, znaleźć opis spektralny po numerze związku.

2.2. Zastosowane techniki badawcze

2.2.1. Autorka prowadziła badania katalitycznych procesów arylicacji związków allilowych w zamkniętych układach, w warunkach beztlenowych, na skalę milimolową substratów, w rozpuszczalniku (zwykle DMF lub DMF-woda) w objętości 5 cm³. Warunki eksperymentalne procesów zostały opisane w części doświadczalnej oraz każdorazowo pod tabelami zawierającymi wyniki. Produkty reakcji były ekstrahowane z mieszaniny poreakcyjnej po obniżeniu temperatury, w układzie DMF : eter dietylowy, czasami z dodatkiem wody dla polepszenia rozdziału faz.

2.2.2. Poreakcyjne ekstrakty były analizowane za pomocą techniki rozdziału chromatograficznego a rozdzielone produkty identyfikowane za pomocą spektrometrii mas oraz spektroskopii ¹H i ¹³C NMR. Analiza ilościowa była prowadzona techniką GC-FID. Z opisu części doświadczalnej wynika, że analizy NMR i MS były wykonywane w odpowiednich pracowniach, natomiast nie jest dopowiedziane, które analizy Autorka pracy wykonywała własnoręcznie. Imobilizowane katalizatory palladowe były otrzymywane przez współpracowników wymienionych z nazwiska. Analizy ICP i SEM prawdopodobnie również były wykonane przez pracowników autoryzowanych do obsługi tych urządzeń. Jaki był wkład Autorki w analizy, proszę to sprecyzować.

2.2.3. Eksperyment, który mógłby pomóc w optymalizacji warunków reakcji, to 6-8 punktowa analiza mieszaniny reakcyjnej w czasie realnym. Być może takie eksperyment(y) były prowadzone, ale nie zostały przedstawione graficznie jako wykres: stężenie produktów (+ substratów) – czas reakcji. To mogłoby dać odpowiedź na nurtujące pytanie: jaki związek (jakie związki) powstają pierwotnie w reakcji α-arylicacji: 11E czy 11Z (i tak samo dla 13, 16 i 19). Dodatkowo można się dowiedzieć co nieco o izomeryzacji i uwodornieniu (produkty 1, 2, 3 na stronie 70).

2.2.4. Ponieważ szybkość reakcji zależy od stężenia, można było się pokusić o podanie stężeń reagentów w opisach pod tabelkami w dodatku lub zamiast ilości

milimoli. Należałoby wtedy także znać sumaryczną objętość mieszaniny reakcyjnej, to komplikuje zagadnienie, bo 4 objętości DMF i jedna objętość H₂O to wcale nie musi być 5 objętości roztworu zwłaszcza, jeśli substraty są ciekłe, a katalizator jest ciałem stałym. Niemniej, coś można by spróbować. Uzasadnieniem do takiego podejścia jest fakt, że skład produktów może być zdeterminowany kinetycznie i może być inny niż zdeterminowany termodynamicznie. Długie czasy reakcji i wysokie temperatury wskazują na osiągnięcie równowagi termodynamicznej i takie podejście było użyte w całej pracy. Niemniej są eksperymentalne przesłanki, że niektóre produkty tworzą się szybko, a potem izomeryzują lub ulegają dalszym przemianom dając finalnie wykryte produkty (patrz tabela 22, str. 88, doświadczenia 4, 5, 6 i 7 dla anetolu w procedurze typu Hecka).

2.2.5. Obie analizy: ICP i SEM wykazały, że pallad jest uwalniany z enkapsulatu Pd@Ni-MOF. To wyjaśnia niskie wydajności w całym długotrwałym eksperymencie sprzęgania eugenolu z kwasem fenyloboronowym z Pd-1@Ni-MOF jako katalizatorem (Tabela 16, str. 83, wiersze 4-9). Co było wpierw: eksperyment katalizowanej przemiany, czy rezultaty ICF/SEM ?

3. UWAGI

3.1. Przegląd literaturowy

Autorka przedstawiła bieżący stan wiedzy w zakresie otrzymywania aldehydów. To niełatwa grupa związków; można je otrzymać przez redukcję kwasów karboksylowych lub utlenianie alkoholi; w obu przypadkach trudno zatrzymać proces redukcji lub utleniania na pośrednim stopniu utlenienia węgla grupy aldehydowej. Aby otrzymać aldehydy, zawierające dodatkowo w łańcuchu inne grupy funkcyjne, włączając aryl, korzystne jest skierowanie reakcji selektywnie do pożądanego produktu. Takie grogi można wybierać poprzez dobór układu katalitycznego. Jedną z dróg prowadzących arylopo pochodnych alkenów jest reakcja Hecka i jej modyfikacje. Autorka opisała mechanizmy działania katalizatorów w reakcji Hecka i jej modyfikacji oraz wybrane związki palladu, używane jako katalizatory. To odpowiedni wybór wiedzy wstępnej.

3.2. Część eksperymentalna - opis

3.2.1. Opis metod analitycznych jest wystarczający, jeśli wykonywane były tylko pomiary standardowe. Autorka stwierdza, że próbki ekstraktów poreakcyjnych były „oddawane do analizy metodą GC-MS”. Czy pomiary ilościowe techniką GC-FID były wykonywane przez Autorkę ?

3.2.2. Opis procedur testów katalitycznych jest wystarczający, chociaż nie powinny być opatrzone tytułem Reakcja Hecka z udziałem... tylko: Procedura.... itd. Uwaga ta dotyczy także sformułowania: „reakcja prowadzona była przez 0,5-6 godzin...” (str. 48); zamiast tego: mieszanina była ogrzewana przez 0,5-6 godzin w temperaturze 50-100 °C. Reakcje zachodzą (biegną lub nawet mają miejsce) same, nie można ich też zakończyć; można tylko zmienić warunki, zatrzymać przebieg przez dodatek czegoś lub obniżenie temperatury. Nie udało się uciec przed żargonem laboratoryjnym; wszyscy mamy z tym problem oczywiście.

3.2.3. Jak katalizator był recyrkulowany (zawracany do ponownego użycia) ? Sączenie, przemywanie, suszenie ? Brak tej informacji w punkcie 5.3.10

3.3. Wyniki – sposób prezentacji

3.3.1. Tabele i podpisy

Rysunki ilustrujące produkty z numerami związków to elegancki sposób. Tabelki z wynikami są klarowne z wyjątkiem niedopowiedzenia co to jest K (tabela 1). Jednakże przydałoby się podanie stężeń reagentów i katalizatora (zamiast ilości milimoli czy mol%). Tabela 2 i cała praca: PdCl_2/PVP – czemu tak a nie PdNP/PVP ? Czy immobilizowany katalizator palladowy na polivinylopirolidonie zawierał sól Pd(II) i Pd(0) NPs ? Ile czego ? Podobnie $\text{Pd(OAc)}_2/\text{PVP}$. Rozumiem, że to skrót myślowy w którym ukryta jest droga syntezy Pd/PVP , ale czy skład jest w przybliżeniu znany ?

3.3.2. Skróty nazw

Skróty nazw są na stronie 7, ale nie ma w nich TBAB. Co to jest $[\text{CA}]_2[\text{PdX}_4]$ (str.40), na jakim stopniu utlenienia jest pallad w LiPdCl_4 ? (schemat 23, str. 25), na jakim stopniu utlenienia jest pallad w $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$? $t\text{-BuONO}$ – to jest azotyn *tert*-butylowy, nie tetrabutylowy (wiersz powyżej schematu 24).

3.3.3. Waga

Rzeczywiście naważki 1.11 mg i 1.02 mg zostały użyte do analizy ICP ? (tabela 17 str. 84). To daleko idąca oszczędność.

3.3.4. Wnioski

Wnioski są podsumowaniem rezultatów. Procentowa konwersja substratu (np. jodobenzenu) nie jest dobrym kryterium. Procentowa wydajność wyizolowanego produktu jest. We wnioskach widoczne jest niedoszacowanie sukcesów.

A za sukcesy uważam:

- Otrzymanie produktów α -arylacji eugenolu oraz estragolu jodobenzenem z wysoką wydajnością w reakcji Hecka oraz z kwasem fenyloboronowym
- Otrzymanie z 52 % -ową wydajnością i wysoką chemoselektywnością 1-metoksy-4-(1-fenilo-1-propenylo)benzenu przez aryłację 1-metoksy-4-(1-propenylo)benzenu
- Chemoselektywną konwersję 1,2-dijodobenzenu w benzocyklohept-2-en-2-karboksyaldehyd w reakcji z alkoholem allilowym z wydajnością 25% w jednym kroku syntetycznym

3.4. Cytowania oraz bibliografia

Autorka rozprawy cytowała 182 pozycje literaturowe, bez podawania tytułów artykułów, więc udało się zaoszczędzić parę drzew w Amazonii. Jednak tytuły artykułów to przewodnik treści – szkoda, że ich nie ma. W wersji elektronicznej praca oszczędziłaby także kilka gałęzi. Cytowania sięgają 2015 roku; czy nic się nie działo z reakcją Hecka przez ostatnie 5 lat ?

4. PYTANIA

Lektura rozprawy nasunęła mi następujące pytania:

- 4.1. Jak można oszacować energię aktywacji izomeryzacji $E \rightleftharpoons Z$ dla związków 11, 13, 16 i 19 ?
- 4.2. Jakie są (lub prawdopodobnie są) losy reszty $-B(OH)_2$ kwasu fenyloboronowego w reakcji typu Hecka ?
- 4.3. Proszę wskazać rezultat badań, który był najbardziej zaskakujący dla Pani i uzasadnić wybór ?

5. WNIOSEK KOŃCOWY

Pracę oceniam jako dobrą. Dorobek naukowy Doktorantki, uzyskany w trakcie realizacji pracy jest odpowiedni. Doktorantka jest współautorką 3 publikacji. Publikacje ukazały się w latach 2017-2019.

Praca spełnia wymogi doktoratu. Wnioskuje o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. inż. Stanisław Wołowicz
Zakład Biochemii i Chemii Ogólnej
Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski