

Łódź, 2 stycznia 2026r.

Dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ
Uniwersytet Łódźski, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
ul. Tamka 12, 92-403 Łódź
Tel (+48)(42) 635 57 66

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Prachi Shah
pt. „Regio- & stereoselective carbotrifluoromethylthiolation and carboboration of alkynes
through organomagnesium intermediates”**

Choć nieaktywowane węglowodory nienasycone takie jak niesymetryczne arylo/alkilowane alkiny wewnętrzne stanowią bardzo łatwo dostępną grupę substratów o szerokim spektrum zastosowań w syntezie organicznej, klasyczne transformacje z ich udziałem często obarczone są niską regio- i stereoselektywnością. W ostatnich dekadach opracowano szereg atrakcyjnych procedur opartych na hydro- bądź karbo-metalowaniu wiązania $C\equiv C$, często przebiegających na wysokim poziomie selektywności, otwierających dalsze możliwości transformacji pierwotnie utworzonych, wysoce reaktywnych układów winylowych, w kierunku bardziej złożonych pochodnych o możliwych zastosowaniach praktycznych. Wątek badań dotyczący selektywnej funkcjonalizacji alkinów od wielu lat jest jednym z głównych nurtów prac podejmowanych przez Zespół kierowany przez dr hab. Wojciecha Chaładaję, prof. IChO, gdzie między innymi opracowano wydajne sposoby selektywnego uzyskiwania nietrywialnych, fluoroalkilowych pochodnych olefin. Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani magister Prachi Shah dobrze wpisuje się w tradycje i wcześniejsze osiągnięcia Zespołu, przy czym motywem przewodnim rozprawy było opracowanie nowych, selektywnych i szybkich metod przekształcania alkinów w reakcjach typu *one-pot*, w kierunku dwóch grup produktów tj. trifluorometylowanych tioeterów winylowych oraz alkenów sfunkcjonalizowanych ugrupowaniem boranowym – związków dotychczas trudno dostępnych, wymagających uprzedniego przygotowania odpowiednich prekursorów. Szczególne znaczenie w tym kontekście miało wyzwanie polegające na połączeniu α - oraz *syn*-selektywności, uzyskane w wyniku karbomagnezowania wiązania potrójnego w warunkach katalizy jonami niklu. Nie mniej interesujący wątek rozprawy dotyczy wstępnych obserwacji w zakresie karbometalowania i następczego α -trifluorometylotiolowania enonów, który z pewnością będzie kontynuowany przez innych współpracowników profesora Chaładaję. Te fakty jednoznacznie wskazują, że zaproponowany temat badawczy w odniesieniu do poziomu naukowego podjętych problemów, jak i w zakresie zaplanowanych eksperymentów, jest obszerny i bardzo atrakcyjny pod względem poznawczym oraz wpisuje się w aktualne trendy nowoczesnej syntezy organicznej.

Prace eksperymentalne do rozprawy zrealizowano w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, pod opieką merytoryczną prof. Wojciecha Chaładaję (Zespół VI), w oparciu o finansowanie uzyskane w ramach konkursu Narodowego Centrum Nauki: grant OPUS 2019/35/B/ST4/00599 pt. „Control of regio- and stereoselectivity of hydro- and carbo-fluoro-methylation by hydro- or carbometalation sequence and CM functionalization”.

Dysertacja Pani mgr Prachi Shah napisana jest w języku angielskim; rozprawa skonstruowana jest w formule klasycznej tzn. jest oparta na trzech zasadniczych częściach obejmujących (i) przegląd literaturowy nawiązujący do tematyki rozprawy, (ii) omówienie wyników badań własnych oraz (iii) część eksperymentalną zawierającą syntetyczny opis procedur oraz analiz wydzielonych związków wraz z ich interpretacją. Autorka zastosowała typowy sposób narracji i przedstawiła aktualny stan wiedzy w oparciu o doniesienia z literatury fachowej, wskazała istniejące luki w wiedzy oraz możliwe

sposoby ich zapewnienia uzasadniając tym samym wybór tematyki podjętej w pracy; następnie, szczegółowo przedyskutowała uzyskane rezultaty i przedstawiła dane analityczne zebrane w trakcie badań.

W rozdziale 1. dysertacji (*Literature review*) Doktorantka omówiła najważniejsze zagadnienia związane z reakcjami karbometalowania alkinów oraz reakcjami trifluorometylotiolowania. W sekcji 1.1. zebrała niemal wyczerpujący materiał nt. funkcjonalizacji wiązania potrójnego w alkinach wewnętrznych i terminalnych o różnorodnej strukturze, z uwzględnieniem nieaktywowanych pochodnych arylowych, alkilowych i mieszanych. Ten fragment rozprawy podzielony został na dziesięć sekcji pod względem typu odczynników metaloorganicznych, przy czym dwie ostatnie dokumentują najważniejszy obszar w świetle tematyki pracy, dotyczący reakcji karbomagnezowania oraz bezpośredniego karboborowania. W kontekście reakcji z udziałem alkinów i odczynników Grignarda, w szczególności w reakcjach międzycząsteczkowych, Pani mgr Prachi Shah dogłębnie przedyskutowała problem selektywności reakcji (*anti*- vs. *syn*-; α - vs. β -addycja), uwzględniając wpływ m.in. właściwości sterycznych i elektronowych substratów, cech katalizatorów, dodatków, rozpuszczalników i pozostałych parametrów reakcji na stereochemiczny przebieg procesu. Podobną analizę przeprowadziła dla doniesień literaturowych nt. reakcji alkinów z odczynnikami boroorganicznymi, z których dominującą rolę pełni B_2pin_2 , głównie ze względu na znaną stabilność oraz potwierdzoną użyteczność odpowiednich estrów pinakolowych w reakcjach sprzęgania np. Suzuki-Miyaura.

W podrozdziale 1.2. Autorka scharakteryzowała podstawowe parametry fizyko-chemiczne grupy trifluorometylotiolowej (SCF_3) oraz jej wpływ na cechy bardziej złożonych związków organicznych, wskazując na znaczenie tego typu produktów w odniesieniu m.in. do poszukiwania nowych farmaceutyków, agrochemikaliów i innych materiałów o specjalnych właściwościach. Kluczowe dla tematu rozprawy metody syntezy trifluorometylowych tioeterów winylowych w reakcjach z użyciem alkinów poprzedziła przeglądem odczynników transferujących SCF_3 . Wskazała m.in. na możliwości wprowadzania tego ugrupowania pod względem mechanizmów i dostępnych źródeł elektrofilowego, nukleofilowego oraz rodnikowego '*intermediatu* SCF_3 ', ograniczenia w pracy z wysoce reaktywnymi CF_3SCl i CF_3SSCF_3 , a także omówiła nowsze doniesienia w zakresie zastosowania bezpiecznych zamienników, głównie reagentów typu $N-SCF_3$ i $O-SCF_3$. Z uwagi na podjęty temat badawczy, materiał literaturowy konieczny do opanowania przez Doktorantkę był niezwykle obfity, co potwierdza liczba zreferowanych artykułów (ponad 300 zacytowanych odnośników). W tym miejscu warto docenić dodatkowy wysiłek Autorki włożony w umieszczenie hiperłączy do cytowanych prac, umożliwiających natychmiastowy dostęp do pracy źródłowej. W mojej ocenie, lektura rozdziału 1. potwierdza bardzo dobre przygotowanie merytoryczne Doktorantki w obszarze zaawansowanej chemii organicznej, co jest jednym z kryteriów ustawowych stawianych wobec rozpraw doktorskich.

Część rozprawy poświęcona wynikom własnych badań (rozdział 2.) ukazuje podjęte działania jako spójną, konsekwentnie realizowaną myśl badawczą, ewoluującą wraz z napływającymi rezultatami eksperymentów; Autorka krok po kroku umożliwia śledzenie historii stawianych hipotez oraz metod ich falsyfikacji. Przykładowo, w pierwszym wątku badań zorientowanym na *syn*-selektywne trifluorometylotiolowanie alkinów początkowe umiarkowane sukcesy w reakcjach hydrometalowania skierowały uwagę Doktorantki na reakcje karbometalowania, a potrzeba α -funkcjonalizacji – na reakcje z wykorzystaniem związków magnezoorganicznych. Konsekwentna, żmudna i bardzo pracochłonna analiza poszczególnych parametrów reakcji (w tym rodzaju i ilości katalizatora, rodzaju liganda, stechiometrii reagentów, kolejności ich dodawania, efektów rozpuszczalnikowych, temperatury i czasu reakcji etc.) pozwoliła Autorce zidentyfikować optymalne warunki dla modelowej reakcji 1-fenylheksynu z bromkiem fenylomagnezowym (5 mol% $Ni(dme)Cl_2$, dioksan, rt) oraz następczego trifluorometylotiolowania pośredniego związku winylomagnezowego (40 mol% $Cu(MeCN)_4PF_6$, dbbpy, Billard 2nd, THF, $-78^\circ C$ do rt, 1h). Ciekawi mnie jednak fakt, dlaczego selekcję odczynnika trifluorometylotiolującego przeprowadzono na stosunkowo późnym etapie optymalizacji (mając na uwadze wstępne obiecujące wyniki z odczynnikiem Billarda) i dlaczego Autorka nie podjęła prób z bardziej elektrofilowymi reagentami, np. $N-CF_3S$ -dibenzenosulfonimidem Shenga? W serii dalszych testów nad zakresem stosowności Doktorantka potwierdziła dobrą tolerancję opracowanej metody względem niektórych podstawników heteroaromatycznych, a także

halogenów i takich grup funkcyjnych jak acetal oraz aktywowany fenol (OTs, OTf). Obecność tych ostatnich wykorzystana do syntezy bardziej złożonych pochodnych (w reakcji halogenku alkilowego z *N*-nukleofilem oraz reakcji sprzęgania krzyżowego z użyciem triflanu), jak również zademonstrowała możliwość selektywnej transformacji grup funkcyjnych (np. utlenianie CF₃S- do odpowiedniego sulfotlenku lub sulfonu, przy czym strukturę tego ostatniego potwierdzono metodami X-ray). Te dodatkowe eksperymenty uważam za wartościowe z dwóch względów: nie tylko zaprezentowały możliwość dalszego wykorzystania produktów, ale przede wszystkim poszerzyły wachlarz umiejętności syntetycznych Autorki względem innych typów przekształceń. W oparciu o precedensy literaturowe Doktorantka zaproponowała prawdopodobny mechanizm reakcji obejmujący dwa cykle katalityczne, niklowy i miedziowy, uwzględniający kluczowe transmetalowanie pomiędzy pierwotnie wytworzonym związkiem winylo-Grignarda a [Cu^{III}]-SCF₃.

Mając w ręku dogodną metodę *syn-β*-karbo- α -magnezowania alkinów, Autorka podjęła próbę rozszerzenia protokołu do syntezy odpowiednich winyloboranów. Dodatkowe prace optymalizacyjne nad reakcją karbomagnezowania prowadzone wspólnie z Panem Maciejem Dajkiem pozwoliły – poprzez zastosowanie układu katalitycznego Ni(dig)Br₂/PMDTA, w toluenie – nieznacznie zwiększyć wydajność pierwszego etapu (z 78% do 88%). Podobnie jak w poprzednim postępowaniu, Doktorantka szczegółowo przeanalizowała wpływ podstawowych parametrów reakcji oraz zbadała zakres stosowalności metody, włączając do badań serię bardziej złożonych związków Grignarda, jak również dwie grupy sfunkcjonalizowanych alkinów arylo-alkilowych oraz diarylowych; w tym drugim przypadku obserwowała wyraźny spadek regioselektywności. Uzyskane borany, których stereochemię potwierdzono metodami NMR (NOESY) oraz analizą rentgenograficzną, okazały się doskonałymi reagentami do reakcji Suzuki-Miyaura z bromkami aryłowymi i heteroaryłowymi, a zwieńczeniem tego wątku była wydajna, dwuetapowa synteza Tamoksyfenu (89%), terapeutyku stosowanego w leczeniu hormonozależnego raka piersi. W mojej ocenie, na pochwałę zasługują dalsze transformacje produktów obejmujące m.in. reakcje utleniania i (3+2)-cykloaddycji typu 'click', w których Autorka uzyskała spodziewane produkty, które izolowała z bardzo dobrymi wydajnościami, a także pomysłowe eksperymenty porównawcze. Tym samym, Autorka z pełnym powodzeniem zrealizowała oba główne cele badawcze pracy doktorskiej.

Na krótki komentarz zasługuje również warsztat pracy Doktorantki; analiza części dyskusyjnej i eksperymentalnej dysertacji pozwala stwierdzić, że Pani mgr Shah opanowała najważniejsze metody syntezy związków organicznych, sposoby ich wyodrębniania w stanie czystym oraz metody analizy związków organicznych. Struktury wyizolowanych produktów potwierdziła głównie w oparciu o adekwatne pomiary NMR (tj. ¹H, ¹³C i ¹⁹F) oraz wysokorozdzielczą spektrometrię mas, a interpretacja zebranych danych nie budzi moich zastrzeżeń.

Rozprawa przygotowana jest bardzo solidnie od strony językowej. Jedynie w kilku miejscach dostrzegłem drobne potknięcia takie jak brak stosownego rodzajnika (*a/an* vs. *the*), błędną liczbę (np. mnogą w przypadku 'lithium iodides'; str. 80), czy nietypowe sformułowania ('elegant yield'; str. 71). Schematy i rysunki są przejrzyste, a pomysł zastosowania kolorowych nagłówek z dodatkowymi informacjami, np. podsumowującymi prace różnych grup badawczych, uważam za wyjątkowo trafny. Mając na względzie rozmiar pracy, dostrzeżone nieliczne uchybienia edycyjne (np. brak separatora pomiędzy podpisami schematów i następującymi podrozdziałami na str. 31 i 89) oraz drobne usterki merytoryczne, które z obowiązku recenzenta przytaczam poniżej, nie zmieniają bardzo pozytywnego odbioru rozprawy; mogą one co najwyżej stanowić zaproszenie do dyskusji w trakcie obrony pracy:

- na schemacie 1.4 (str. 14), w przypadku produktów **7** struktury podstawników E są błędne (powinny być odpowiednio podstawniki hydroksyalkilowe, pochodne związków karbonylowych),
- w produktach typu **73** (schemat 1.33, str. 33), w miejscu atomu H w pozycji α powinien być podstawnik R',
- struktura produktu na schemacie 1.77. (str. 60) jest niepoprawna; brakuje wiązania -C $\equiv$ C- pomiędzy fragmentem olefinowym a podstawnikiem R²,
- pokazanie na Schemacie 1.123 (str. 87) struktury proponowanej przez Shena bez odpowiedniego podpisu, że jest ona błędna, może być mylące (komentarz w towarzyszącym tekście jest OK); w kontekście poszukiwań odczynników transferujących SCF₃ opartych na hiperwalentnym jodzie można było przytoczyć pracę Zhanga (*Org. Lett.* **2020**, 22, 2026); jednocześnie, sporządzona grafika 1.123 jest rysunkiem a nie schematem,

- odniosłem wrażenie, że Autorka na schematach nagminnie stosowała niepoprawny zapis względem temperatur, tj. łącznik (-) oraz literę 'o' w indeksie górnym zamiast odpowiednich znaków 'minus' oraz 'stopień Celsjusza' (-78 °C vs. -78 °C).

Podsumowując, praca Pani mgr Prachi Shah cechuje się dobrym poziomem językowym, Autorka swobodnie operuje fachową terminologią chemiczną co daje się odczuć m.in. w opisach mechanizmów reakcji, zagadnień związanych ze stereochemią produktów, nomenklaturą połączeń chemicznych, typów reakcji etc. Estetyka wykonania schematów i rysunków połączona z dbałością o detale sprawia, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska jest bardzo przyjemna w odbiorze. W mojej ocenie Doktorantka opanowała wiedzę teoretyczną z obszaru chemii organicznej, niezbędną do realizacji wymagających projektów badawczych, a także posiada umiejętności prowadzenia badań naukowych w zakresie syntezy i analizy struktury związków organicznych, przy czym zaprezentowane w rozprawie wyniki stanowią wartościowe, oryginalne rozwiązanie interesującego problemu naukowego. Stwierdzam zatem, że rozprawa Pani mgr Prachi Shah zatytułowana "Regio- & stereo-selective carbotrifluoromethylthiolation and carboboration of alkynes through organomagnesium intermediates" spełnia wszelkie kryteria zwyczajowe i ustawowe stawiane wobec prac doktorskich w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 r. poz. 742, z późniejszymi zmianami, Dz.U. 2024 poz. 1571) i **zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej IChO PAN o dopuszczenie Pani mgr Prachi Shah do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Wymiernym efektem zrealizowanej pracy są dwie publikacje o zasięgu międzynarodowym, z udziałem Pani mgr Prachi Shah jako pierwszej współautorki. Pierwsza praca pt. „ *α -Selective syn-carbotrifluoromethylthiolation of alkynes*” jest dwuautorska (Doktorantka i Promotor) i ukazała się w wysoko cenionym przez chemików syntetyków periodyku *Organic Letters* (2025, 27, 2498), a wagę zaraportowanych rezultatów dodatkowo potwierdza wyróżnienie pracy stosownym artykułem w *Synfacts* (2025, 21, 585). Druga publikacja zatytułowana „*syn-Selective α -boration-arylation of alkynes: Concise access to configurationally defined tetrasubstituted alkenes*” ukazała się drukiem w *The Journal of Organic Chemistry*, w zeszycie datowanym na 14 listopada 2025, tj. już po złożeniu rozprawy do recenzji. W tej pracy Doktorantka również jest pierwszą autorką, co jednoznacznie wskazuje na Jej wiodący udział w tej pracy, co najmniej w odniesieniu do zakresu zrealizowanych prac eksperymentalnych. Należy podkreślić, że oba czasopisma to sztandarowe dla chemii organicznej tytuły z platformy ACS, cechujące się wysokim współczynnikiem wpływu (IF), solidnym procesem recenzenckim oraz nienaganną reputacją. W uzupełnieniu do aktywności publikacyjnej należy wspomnieć popularyzację wyników na konferencjach tematycznych; Autorka dwukrotnie prezentowała rezultaty własnej pracy na międzynarodowych wydarzeniach naukowych (postery na 20th Warsaw Seminar of PhD Students in Chemistry- ChemSession, w 2024 roku w Warszawie oraz 28th International symposium: Synthesis in organic chemistry, w 2025 roku w Cambridge. Mając na uwadze powyższe osiągnięcia, wysoki poziom naukowy zrealizowanych badań oraz ogólną ocenę dysertacji pod względem językowym i edytorskim, składam wniosek o wyróżnienie pracy.