



Łódź, 4 września 2024r.

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

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. Bartosza Biska  
pt. „Kontrola sekwencyjnych reakcji cyklizacji-sprzęgania acetylenowych  
związków  $\beta$ -dikarbonylowych”**

Chemia połączeń heterocyklicznych stanowi jeden z głównych obszarów nowoczesnej syntezy organicznej, a uzyskiwane produkty o różnorodnej strukturze i parametrach fizyko-chemicznych znajdują liczne zastosowania praktyczne, przede wszystkim w kontekście potrzeb chemii medycznej i agrochemii, a także jako inne materiały zaawansowane. Jednocześnie, wraz ze wzrostem stopnia złożoności związków docelowych pojawia się potrzeba opracowania wydajnych i ekonomicznie racjonalnych metod ich otrzymywania, często opartych o różnorodne strategie z obszaru chemii *one-pot*. W ten nurt badawczy dobrze wpisuje się przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr. Bartosza Biska pt. „Kontrola sekwencyjnych reakcji cyklizacji-sprzęgania acetylenowych związków  $\beta$ -dikarbonylowych”, która koncentruje się na zagadnieniach związanych z syntezą w warunkach katalizy metalami oraz analizą aspektów mechanistycznych zaprojektowanych reakcji domino prowadzących do nietrywialnych, polipodstawionych pochodnych (dihydro)furanu oraz cyklopentenu. Prace eksperymentalne zrealizowano pod opieką merytoryczną Pana dr hab. Wojciecha Chaładaja, prof. IChO, w Zespole VI Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie. W ramach rozprawy Doktorant zrealizował trzy wartościowe, spójne tematycznie projekty badawcze, stanowiące twórcze i atrakcyjne pod względem możliwych zastosowań praktycznych, rozwinięcie prac realizowanych w latach wcześniejszych, zarówno przez Promotora i Jego współpracowników, jak i w innych Zespołach z wiodących ośrodków badawczych na świecie. Świadczy to nie tylko o aktualności podjętej tematyki, ale także o dużej konkurencji w obrębie studiowanych zagadnień. Z tego powodu, wskazane cele badawcze oceniam jako istotne pod względem poznawczym, bardzo dobrze uzasadnione i ambitne.

Dysertacja Pana mgr. Bartosza Biska to, uwzględniając mały rozmiar czcionki oraz niewielkie odstępy pomiędzy liniami, dość obszerny - 148-stronicowy dokument przygotowany w formie 'klasycznej', w którym na trzy kluczowe rozdziały składają się: a) część literaturowa (40 str.), b) badania własne wraz z podsumowaniem (40 str.) oraz c) część eksperymentalna (48 str.). Całości dopełniają wykaz dorobku naukowego Autora, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów, krótki opis celu pracy oraz bibliografia (tu opatrzona nazwą *Cytowania*). Klasyczna forma rozprawy, w porównaniu do tzw. 'zszywki publikacji', stawia przed kandydatem do stopnia naukowego doktora zadanie samodzielnego opracowania tekstu stanowiącego wprowadzenie do podjętej tematyki wraz z interpretacją wyników innych Autorów, komentarza do rezultatów własnych w odniesieniu do aktualnego stanu badań, jak również kompletnego opisu przeprowadzonych eksperymentów. Wspomniane elementy rozprawy są zrównoważone pod względem objętości, schematy i grafiki przygotowano starannie, a tekst dysertacji jest na wysokim poziomie językowym i merytorycznym.

Literaturową część recenzowanej pracy otwiera krótki wstęp do reakcji typu *one-pot*. W następującym po nim podrozdziale 1.2. Autor zaprezentował krótkie charakterystyki tego typu reakcji, poczynawszy od najprostszych transformacji teleskopowych po znacznie bardziej wymagające reakcje tandemowe, wskazując m.in. na zawiłości dotyczące terminologii oraz trafnie wskazując zasadnicze ograniczenia i zalety poszczególnych strategii. W kolejnej części poświęconej klasyfikacji tytułowych transformacji, szczególną uwagę poświęcił reakcjom tandemowym, które uszeregował względem mechanizmów etapu inicjującego wyróżniając reakcje jonowe, rodnikowe, uzgodnione (pericykliczne), a także fotochemiczne oraz indukowane obecnością metalu bloku *d*. W każdym przypadku Doktorant z dużą wprawą omówił najważniejsze cechy reakcji podając stosowne przykłady, jak również wskazał mankamenty przyjętego podziału. Kolejny obszerny rozdział części teoretycznej dotyczy chemii acetylenowych związków 1,3-dikarbonylowych w reakcjach cyklizacji typu Conia, trafnie poprzedzony dyskusją nt. klasycznych (Baldwin) i zaktualizowanych (Alabugin) reguł cyklizacji pozwalających na ich klasyfikację, a niekiedy na przewidywanie kierunku anulacji. W zasadniczym fragmencie tego rozdziału, w oparciu o doniesienia literaturowe Doktorant gruntownie przeanalizował problem konkurencji katalizowanych *karbo-* oraz *hetero-cyklizacji* w reakcjach z wykorzystaniem substratów 1,3-dikarbonylowych sfunkcjonalizowanych w pozycji  $\alpha$  ugrupowaniem acetylenowym (terminalnym lub wewnętrznym) ulokowanym na łączniku alifatycznym: metylenowym, etylenowym lub 1,3-propylenowym. Zebrane w tej części pracy przykłady stanowią, w mojej ocenie, znakomite wprowadzenie do badań własnych Autora. Z uwagi na rozmiary rozprawy, trudno było ustrzec się drobnych usterek językowych i edytorskich. Są to m.in. powtórzenia (*prawdopodobnie pozwalającą prawdopodobnie*; str. 7), niekonsekwentny zapis procesów cyklizacji (*egzo- i exo-*; str. 38), kalki językowe (*inkorporowania*; str. 41), które w żadnym stopniu nie wpływają na wysoką ocenę tej części pracy. We fragmencie dotyczącym klasyfikacji

reakcji tandemowych, pewien niedosyt pozostawiał brak cytowań w następujących po sobie akapitach (adekwatną literaturę przytoczono hurtowo w drugim zdaniu tego podrozdziału). Od strony merytorycznej, za niepoprawny uważam zapis grupy metoksymetylowej (tj. –MeOMe; na str. 29 w tekście i na Schemacie 1.25), którą należy przedstawiać albo jako –MOM, albo w formie –CH<sub>2</sub>OMe. Z kolei na Schemacie 1.52 pokazane są syntezy pochodnych pirolu a nie furanu jak głosi nagłówek. Wskazuję także usterkę nomenklaturowo-językową znaną na Schemacie 1.53 (powinno być *ketali*, a nie *ketalów*). Proszę Autora również o krótki komentarz odnośnie różnicy pomiędzy 'formalnym' a 'realnym' tworzeniem się karbokationów (str. 16/17). Podsumowując, lektura pierwszej części pracy pozwala jednoznacznie stwierdzić, że zakres materiału wprowadzającego do badań własnych Autora został poprawnie dobrany i opatrzony adekwatnymi cytowaniami prac oryginalnych i przeglądowych. Doktorant z dużą swobodą porusza się w tematyce dotyczącej przede wszystkim chemii karboanionów, chemii pochodnych acetyleny, zagadnień dotyczących katalizy kompleksami metali grup przejściowych, reakcji cyklizacji oraz obszarów pokrewnych, sprawnie analizując złożone mechanizmy prezentowanych transformacji.

Rozdział dotyczący badań własnych Pana mgr Bartosza Biska podzielony został na trzy podrozdziały odpowiadające trzem głównym wątkom pracy eksperymentalnej, stanowiącej spójny zbiór problemów naukowych, które systematycznie opracowywano według najlepszych standardów współczesnej syntezy organicznej. Lektura tej części pracy bezspornie potwierdza dobrą znajomość metod syntezy organicznej także od strony praktycznej. Autor, wychodząc ze stosunkowo łatwo dostępnych substratów 1,3-dikarbonylowych sfunkcjonalizowanych w pozycji  $\alpha$  podstawnikami typu propargilowego bądź homopropargilowego, opracował szereg ogólnych metod syntezy strukturalnie złożonych produktów pochodnych furanu i cyklopentenu. W każdym z wątków przyjęto analogiczny sposób postępowania obejmujący optymalizację procedury zaprojektowanej reakcji, syntezę szeregu pochodnych mającą na celu zbadanie zakresu stosowalności metody, uzupełniające badania mechanistyczne oraz analizę DFT najbardziej prawdopodobnych ścieżek reakcji. Te ostatnie prace realizował Promotor, jednakże Doktorant aktywnie uczestniczył w interpretacji uzyskanych wyników obliczeń. W tym miejscu chciałbym zwrócić uwagę i szczególnie podkreślić wysiłek Doktoranta w zakresie realizacji żmudnych badań optymalizacyjnych, które w mojej ocenie zostały przeprowadzone wzorowo, obejmując niejednokrotnie kilkadziesiąt eksperymentów względem poszczególnych parametrów reakcji, takich jak rodzaj rozpuszczalnika, katalizatora, zasady, stechiometrii reagentów, temperatury etc.. Autor przekonująco wyjaśnia kluczowe rezultaty, co pozwala śledzić Jego tok rozumowania uzasadniający decyzje podjęte na kolejnych etapach weryfikacji hipotezy. Co więcej, Doktorant podjął próbę uprawdopodobnienia mechanizmów badanych reakcji posiłkując się pomysłowymi, dobrze zaprojektowanymi eksperymentami np. reakcji konkurencyjnych, tzw. zegara rodnikowego, czy pomiarami pierwszorzędowego kinetycznego efektu

izotopowego z użyciem substratów deuterowanych. Te pozwoliły m.in. na identyfikację etapów limitujących badanych transformacji.

Spośród zaprezentowanych sukcesów syntetycznych umożliwiających istotne rozszerzenie wachlarza polifunkcjonalizowanych produktów pochodnych furanu i ich wtórnej funkcjonalizacji (m.in. poprzez zastosowanie alkinów wewnętrznych i różnorodnych odczynników elektrofilowych), jako szczególnie wartościowe osiągnięcie należy wskazać opracowanie dogodnej drogi otrzymywania względnie stabilnych 2-alkylideno-dihydrofuranów, w łagodnych warunkach katalizy palladowej, które w zależności od zastosowanej modyfikacji reakcji *one-pot* umożliwiają dostęp do produktów aromatyzacji na drodze prototropii (w kierunku 2,3,5-trójpodstawionych furanów, w wariacie reakcji tandemowej cyklizacji/sprzęgania) lub utleniania (prowadząc do 2-alkenylofuranów; w wariacie reakcji sekwencyjnej, z dodatkowym etapem utleniania np. przy pomocy DDQ). Równie interesujący wynik dotyczy rozwiązania opracowanego w zakresie podstawionych cyklopentenów uzyskiwanych z pochodnych  $\beta$ -ketoestrów  $\alpha$ -homopropargilowych. Jak wykazano, zastosowanie soli litowych jako źródła kationu chelatującego układ 1,3-dikarbonylowy substratu, w zoptymalizowanych warunkach tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania, faworyzuje proces karbocyklizacji *5-endo-dig* (jako główne bądź wyłączne produkty pochodne cyklopentenu) względem dotychczas obserwowanej *6-egzo-dig* okso-cyklizacji prowadzącej do pochodnych piranu.

Także ta część dysertacji mgr Bartosza Biska przygotowana została starannie, a tekst napisano poprawną polszczyzną z zastosowaniem fachowej terminologii chemicznej. Pewnego kolorytu rozprawie nadają nietypowe dla opracowań naukowych sformułowania takie jak: *'zawiedziony powyższym niepowodzeniem'* (str. 66), *'uzyskane wyniki napawały optymizmem'* (str. 73.), czy *'ku mojej satysfakcji udało się wyizolować'* (str 78), zdające się świadczyć o dużym emocjonalnym zaangażowaniu Doktoranta w pracę naukową. Dane na Schematach i Rysunkach są przejrzyste, czytelne i przyjemne w odbiorze. W rozprawie zacytowano 123 odnośniki, ściśle związane z tematyką badań własnych Autora, których dane bibliograficzne przytoczono poprawnie.

Część eksperymentalna dysertacji charakteryzuje się typową konstrukcją i zawiera syntetyczne opisy procedur, które jak się wydaje, umożliwiają powtórzenie diskutowanych eksperymentów. Reakcje prowadzone były w typowych dla katalizy Pd(0) warunkach (glovebox), a postęp monitorowano testami TLC. Doktorant samodzielnie zsyntezował i wyizolował imponującą liczbę ponad 160 nowych związków organicznych, które scharakteryzował metodami spektroskopii NMR i IR, uzupełnionymi o wysokorozdzielcze pomiary MS, jednakże, nie pokusił się o udokumentowanie analitycznej czystości próbek analizą spaleniwą. Przedstawione dane nie budzą wątpliwości i zarazem potwierdzają nie tylko wyjątkową pracowitość Doktoranta, ale także Jego solidny warsztat w zakresie prowadzenia syntez organicznych, technik wyodrębniania związków oraz analizy ich struktury w oparciu o dane analityczne.

Należy podkreślić, że wymiernym efektem zrealizowanych przez Doktoranta badań są dwie prace oryginalne opublikowane w *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, 364, 4281 oraz *The Journal of Organic Chemistry* **2024**, 89, 7275, w których Kandydat do stopnia doktora jest pierwszym (a zarazem jedynym obok Promotora) autorem pracy. Wspomniane tytuły zaliczane są do ścisłego grona najlepszych periodyków dedykowanych syntezie organicznej, z bardzo solidnym procesem recenzenckim, cenionych w środowisku naukowym. Co więcej, manuskrypt kolejnej publikacji oryginalnej pt. „*Lithium enables Pd-catalyzed 5-endo-dig cyclization-coupling of  $\alpha$ -homopropargyl- $\beta$ -ketoesters with aryl bromides and triflates*” jest aktualnie na etapie recenzji. Ponadto, Autor legitymuje się dodatkowym dorobkiem publikacyjnym (dwie prace z obszaru chemii związków fotoaktywnych, pochodnych diazocyny ogłoszone drukiem w *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 8955 oraz *Synthesis* **2022**, 54, 2991) i konferencyjnym, świadczącym o Jego szerokich zainteresowaniach naukowych oraz aktywnością w obszarze promocji wyników badań własnych.

W podsumowaniu stwierdzam, że opracowanie literatury przedmiotu zawarte w rozdziale 1. pracy potwierdza wysoką ogólną wiedzę Doktoranta w dyscyplinie nauki chemiczne. Z drugiej strony, przedstawiony materiał badawczy przedyskutowany w rozdziale 2. oraz opisany od strony syntetycznej w części eksperymentalnej (rozdział 3.) dysertacji uważam za nowatorski, będący na wysokim, światowym poziomie i stanowiący oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, z dużą szansą na aplikacje w syntezie związków farmakologicznie i/lub przemysłowo ważnych. W mojej ocenie przedłożona do recenzji dysertacja Pana mgr Bartosza Biska zatytułowana „*Kontrola sekwencyjnych reakcji cyklizacji-sprzęgania acetylenowych związków  $\beta$ -dikarbonylowych*” spełnia wszelkie kryteria ustawowe stawiane wobec rozpraw 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). W związku z powyższym, **zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej IChO PAN o dopuszczenie mgr Bartosza Biska do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.**

Jednocześnie, mając na uwadze wysoki poziom naukowy zrealizowanych badań oraz bogaty dorobek publikacyjny Kandydata, Jego pozostałą aktywność w promowaniu własnych wyników, a także ogólną wysoką jakość przygotowanej rozprawy, z pełnym przekonaniem **zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej** Pana mgr Bartosza Biska przez Radę Naukową IChO PAN.

