



Białystok, 04.09.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgra Bartosza Biska**

**pt. „Kontrola sekwencyjnych reakcji cyklizacji-sprzęgania acetylenowych związków  $\beta$ -dikarbonylowych”, sporządzona w odpowiedzi na pismo zastępcy dyrektora ds. naukowych Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego z dnia 1 lipca 2024 roku**

Praca doktorska Pana mgra Bartosza Biska została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod kierunkiem dra hab. Wojciecha Chaładaja.

Dorobek badawczy Pana Biska w zakresie przedstawionej pracy stanowią dwa artykuły naukowe, opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i dobrym współczynniku oddziaływania. Ponadto Doktorant jest współautorem kolejnej pracy, która na dzień złożenia pracy doktorskiej była w recenzji.

Tematyka przedłożonej rozprawy doktorskiej dotyczy opracowania metodologii i optymalizacji prowadzenia reakcji tandemowych cyklizacji/sprzęgania na przykładzie acetylenowych związków  $\beta$ -dikarbonylowych oraz ustalenia mechanizmów tych reakcji.

Dostarczona do recenzji rozprawa doktorska ma formę monografii i podzielona została na kilka części przedstawionych na 148 stronach jednolitego manuskryptu. Autor przedstawił założenia i wyniki swoich badań w sposób typowy dla prac z zakresu chemii. Rozprawa zawiera „Cel pracy” (1 strona), „Część literaturową” (41 stron), „Badania własne” (40 stron), „Część eksperymentalną” (50 stron), oraz „Podsumowanie” (1 strona). W skład rozprawy wchodzi również: „Streszczenie/Abstrakt” (2 strony), „Publikacje” (1 strona) oraz „Wykaz skrótów i oznaczeń” (2 strony). Pracę kończy spis bibliografii (4 strony, 123 pozycje).

Praca rozpoczyna się od części literaturowej. Autor podzielił ją na trzy rozdziały. W pierwszym przedstawił ogólną charakterystykę syntez organicznych wpisujących się w typ reakcji PASE z *ang. pot, atom & step economy*, do których można zaliczyć również badane przez Doktoranta reakcje tandemowe. W rozdziale tym Autor rozprawy przedstawia i opisuje podział reakcji PASE na sekwencyjne reakcje typu one-pot, reakcje multikomponentowe oraz tandemowe. Opis literaturowy zostaje następnie poszerzony o klasyfikacje reakcji tandemowych według mechanizmu reakcji.

W drugiej części Doktorant zamieścił informacje na temat reakcji enowych Conia acetylenowych związków  $\beta$ -dikarbonylowych. Dużo miejsca poświęcił na doprecyzowanie nazewnictwa reakcji annulacji (wg Baldwina) oraz szczegółowy opis przebiegu reakcji cyklizacji wraz z zestawieniem produktów (preferowanych, możliwych oraz niepreferowanych). Opis ten prowadzi do usystematyzowania wiedzy oraz niweluje nieporozumienia w nazewnictwie, które mogłyby powstać na etapie czytania części badawczej pracy. W ostatnim rozdziale tej części pracy Autor dokonuje przeglądu reakcji cyklizacji z następczą funkcjonalizacją (na przykładzie acetylenowych związków  $\beta$ -dikarbonylowych). Na uwagę zasługuje fakt, iż doktorant stosując chronologię opisu (względem długości łączy węglowodorowego pomiędzy grupą  $\beta$ -dikarbonylową a wiązaniem potrójnym) w przemyślany sposób prowadzi czytelnika poprzez tematykę reakcji tandemowych. Rozdział ten kończy opis doniesień literaturowych, w których prezentowane były wyniki uzyskane w grupie badawczej Promotora dra hab. Wojciecha Chaładaja, wskazując na wkład w rozwój tandemowych reakcji cyklizacji/sprzęgania oraz uzasadnienie kontynuowanie dyskusji naukowej w tej tematyce. Część literaturowa została dobrze zrealizowana w aspekcie doboru treści i stanowi cenne wprowadzenie do dalszych rozdziałów pracy.

Badania własne zostały podzielone na trzy rozdziały. W pierwszym rozdziale Doktorant przedstawił metodologię prowadzącą do uzyskania założonego celu, zaczynając od szczegółowego opisu optymalizacji prowadzenia tandemowych reakcji cyklizacji/sprzęgania. Dobór warunków prowadzenia procesu wykonano na modelowej reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (związek **47c**) z bromobenzenem. Opracowane warunki reakcji zastosowano następnie do badania zakresu stosowalności tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania w produkcji 2,3,5-podstawionych furanów, z wykorzystaniem 17 bromków arylowych oraz 15 związków  $\beta$ -dikarbonylowych, uzyskując 32 produkty reakcji w większości z bardzo dobrą wydajnością. Taka sama procedura została wybrana do otrzymania 25 benzylideno-dihydrofuranów różniących się podstawnikami w pierścieniu dihydrofuranu oraz grupą fenyłową. Na uwagę zasługuje to, że do reakcji były wykorzystywane bromki aryłowe, które charakteryzują się mniejszą reaktywnością niż jodki czy triflany.

Wyniki optymalizacji zostały podparte badaniami mechanistycznymi i obliczeniami DFT. Posłużyły one do zaproponowania mechanizmu reakcji, który okazał się zgodny z doniesieniami literaturowymi analogicznych procesów. Uzyskane wyniki potwierdziły pierwszorzędową kinetykę reakcji oraz możliwość blokowania przebiegu reakcji przez aniony bromkowe (jednakże tylko gdy substratem były bromki aryłowe).

*Postuluje Pan, że jon bromkowy hamuje reakcję poprzez blokadę wolnej sfery koordynacyjnej, bądź poprzez zmniejszenie kwasowości Lewisa centrum metalu. Jak zatem wytłumaczy Pan brak zahamowania reakcji, w przypadku gdy stosowane były triflany lub jodki aryłowe? Proszę o komentarz.*

Następnym etapem badań kinetycznych było opracowanie profilu modelowej reakcji. Doktorant stwierdził, że ilość dodanej zasady wpływa na szybkość izomeryzacji produktu końcowego do 2,3,5-

podstawionego furanu. Autor badał również kinetyczny efekt izotopowy. Z uzyskanych danych wynika, że etap deprotonowania substratu nie jest etapem limitującym szybkość reakcji. Kolejne próby badania kinetyki reakcji potwierdziły większą reaktywność terminalnych  $\alpha$ -propargilo- $\beta$ -ketoestrów. Na podstawie wyników 1D NOESY  $^1\text{H}$  NMR potwierdzona została konfiguracja E związku modelowego **62aa** (2-benzylideno-dihydrofuranu) oraz mechanizm *anti*-palladowania. Eksperymentalne badania mechanistyczne zostały poparte obliczeniami DFT wykonanymi we współdziałaniu Promotora.

W drugim rozdziale Doktorant opisuje próby przeprowadzenia tandemowych reakcji cyklizacji/sprzęgania prowadzących do aromatyzacji i funkcjonalizacji niestabilnych produktów pośrednich reakcji cyklizacji 2-benzylidenodihydrofuranów. Wynikiem tych działań było otrzymanie nadtlenku furylowego oraz kilku alkoholi furfurylowych. Doktorant podjął również próby optymalizacji reakcji tworzenia 2-alkenylofuranów. Bazując na dostępnej literaturze Autor wybrał DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinon) jako czynnik utleniający. W toku badań testowane były różne rozpuszczalniki, z których najlepszy (prowadzący do 92% wydajności) okazał się 1,2-dichloroetan (DCE).

*Czy jako rozpuszczalnik testowany był dichlorometan? Reakcja prowadzona była w temperaturze pokojowej więc niska temperatura wrzenia DCM nie byłaby przeszkodą. Prowadzenie reakcji w DCM byłoby bardziej ekonomiczne (niższa cena rozpuszczalnika) i bezpieczniejsze dla zdrowia (m.in. DCE ma kat. 1B w skali rakotwórczości, podczas gdy DCM to kat. 2).*

W dalszej części rozdziału opisane zostało projektowanie reakcji one-pot składającej się z tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania z następczą oksydatywną dehydrogenacją. Otrzymane wyniki wykazują na możliwość stosowania tego schematu reakcyjnego do otrzymywania 2-alkenylofuranów. Doktorant stosując zoptymalizowane warunki reakcji zbadał zakres stosowalności metody uzyskując, z dość dobrymi wydajnościami, szereg produktów różniących się podstawnikiem fenyłowym (15 produktów) oraz podstawnikami w obrębie pierścienia furanowego (11 produktów).

*W tabeli 2.15 na str. 74 zestawiał Pan rozpuszczalniki testowane w reakcji. Dwa razy widnieje tam toluen (z dwoma różnymi wydajnościami: 84% - reakcja nr 6 i 78% - reakcja nr 9). Czym się różniły te dwa eksperymenty?*

Doktorant przeprowadził badania mechanistyczne poparte obliczeniami DFT w celu przybliżenia mechanizmu tworzenia 2-alkenylofuranów. Na podstawie otrzymanych wyników wykluczył On mechanizm rodnikowy testowanej reakcji, natomiast potwierdził, iż reakcja zachodzi przez etap formowania karbokationu. Dodatkowo badania kinetycznego efektu izotopowego dowiodły, że etapem limitującym szybkość reakcji jest etap związany z przeniesieniem anionu wodorkowego z pierścienia dihydrofuranu.

W ostatnim rozdziale, tej części pracy, Autor skupia się na tandemowych reakcjach 5-*endo-dig*  $\alpha$ -homopropargilo- $\beta$ -ketoestrów z bromkami i triflanami aryłowymi oraz winylowymi. Warto podkreślić, że przeprowadzone procesy optymalizacji nie wyeliminowały procesu tworzenia produktu

reakcji oksocyklizacji 6-egzo-dig. Jedyna reakcja, która przebiegała z względnie dobrą wydajnością i z wytworzeniem tylko jednego produktu, była to reakcja prowadzona w 1,2-dichlorethane.

*Analizując wyniki optymalizacji reakcji cyklizacji 5-endo-dig interesujący jest wpływ jonów jodkowych. W testach różnych kwasów Lewisa zastosowanie  $FeI_2$  lub  $CuI$  hamowało lub wręcz uniemożliwiło przebieg reakcji (brak kwasu Lewisa prowadził do uzyskania 58% wydajności podczas gdy dodatek  $FeI_2$  do wydajności 44% a  $CuI$  – 0%). Dodatkowo w przypadku zastosowania  $PhI$  zamiast  $PhBr$  odnotował Pan również znaczący spadek wydajności. Jest to trochę nieintuicyjny wynik skoro jodki fenylowe są bardziej reaktywne w tandemowych reakcjach cyklizacji/sprzęgania (co potwierdzają wyniki opisane w poprzednich rozdziałach). Z kolei zastosowanie bardziej reaktywnych triflanów fenylowych podnosiło wydajność procesu (zgodnie z oczekiwaniami). Proszę o komentarz.*

Doktorant badając zakres stosowalności metody otrzymał, w większości z bardzo dobrymi wydajnościami, szereg produktów różniących się podstawnikiem fenylowym (33 produkty) oraz podstawnikami w obrębie pierścienia furanowego (5 produktów). Wyniki badań mechanistycznych poparte obliczeniami DFT wskazują na kluczową rolę jonu litu, który poprzez formowanie enolanu litowego prawdopodobnie silnie chelatuje układ  $\beta$ -dikarbonylowy blokując proces oksocyklizacji.

Kolejnym rozdziałem jest część eksperymentalna, w której na wstępie przedstawione zostały używane materiały oraz ogólne procedury stosowane do syntezy opisanych związków. W dalszej części znalazły się dokładne ilości stechiometryczne używanych reagentów oraz informacje spektroskopowe i wyniki analiz strukturalnych, w tym dane krystalograficzne (dla jednego związku). Dane zostały przedstawione w sposób typowy dla opisu eksperymentów syntetycznych. Procedurom otrzymywania związków towarzyszą protokoły ich wydzielenia i oczyszczania oraz identyfikacji za pomocą technik takich jak NMR, UV-Vis, IR oraz HRMS.

Praca pod względem edytorskim została zredagowana dobrze z dużą uważnością i starannością. Na pochwałę zasługuje również dbałość o graficzne przedstawienie struktur chemicznych oraz schematów (z wyjątkiem Schematu 2.9, którego jakość mogłaby być lepsza) i wyników analiz. Do tekstu rozprawy zakradła się pewna liczba błędów literowych oraz nieścisłości, które z obowiązku recenzenta wymieniam. Brak tabeli 2.22. Literówki np. str. 40 „prowadzenie reakcji”; str. 54 „bromobenzen”; str. 58 „strukturę”; str. 69 „izomeryzacją”, str. 71 „alkoholi fufurylowych”. Nieliczne sformowania żargonowe np. str. 53 „metody cierpią”, str. 80 „reakcji oparty przeniesienie anionu wodorkowego”; str. 73. „biorąc na tapet”: „Jego strukturę dodatkowo potwierdziłem technikami krystalograficznymi (**Schemat 2.6 b**)”, a na schemacie nie ma przedstawionej ww. struktury. Dalsze uwagi odnoszą się głównie do podpisów zamieszczonych pod tabelami. W adnotacjach pod nimi widnieją odniesienia np. „<sup>b</sup>wyznaczono za pomocą GC z dodekanem jako standardem wewnętrznym” (Tabela 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 i dalej) <sup>b</sup>wyzolowany produkt” (tabela 2.24); „<sup>b</sup>wydajności wyizolowanego produktu” (Tabela 2.13); natomiast takie oznaczenia nie zostały zastosowane przy podanych w tabelach wartościach. Błędne miejsce cytowania Schematu 2.6 b na str. 72. W tabeli 2.23 niewłaściwie jest zatytułowana kolumna 2. Nosi ona tytuł „kwas Lewisa” podczas gdy prezentowane są tam różne zmienne. W nazwach soli nie

powinno być spacji pomiędzy pierwiastkiem, a jego wartościowością np. żelaza (III), cyku (II) – uwaga do całej pracy.

### **Wniosek końcowy**

Podsumowując, pracę doktorską Pana mgra Bartosza Biska oraz wkład pracy eksperymentalnej oceniam bardzo dobrze. Praca pod względem ilości przeprowadzonych syntez, które zakończyły się powodzeniem jest imponująca, a zaproponowane mechanizmy reakcji wnoszą nową wartość w poznanie procesów kontroli sekwencyjnych reakcji cyklizacji-sprzęgania. Cele przedstawione w pracy są rzetelnie zaplanowane i zrealizowane. Godna uznania jest systematyczność zaproponowanych procedur prowadzących do optymalizacji poszczególnych reakcji oraz zbadania zakresu stosowalności metod. Jest to bardzo solidna praca syntetyczna wymagająca przede wszystkim sprawności oraz staranności eksperymentatora. Doktorant wykazał się znajomością literatury przedmiotu, a zdobytą wiedzę wykorzystał w odpowiedni sposób do interpretacji wyników badań. Wykazał się umiejętnościami samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i wykorzystania odpowiednich do przedmiotu badań fizykochemicznych i umiejętności praktycznych, niezwykle ważnych w pracy chemika organika.

Praca doktorska mgra Bartosza Biska zawiera wymagane w rozprawach doktorskich elementy nowości naukowej, co zostało dodatkowo udokumentowane dwoma artykułami opublikowanymi w czasopismach o zasięgu międzynarodowym znajdującymi się na liście filadelfijskiej (plus jedna praca w recenzjach). Uzyskane wyniki są oryginalne, a rozprawa wnosi wymagany wkład w rozwój chemii, w szczególności chemii organicznej. Zamieszczone uwagi i pytania mają charakter formalny i nie mają wpływu na pozytywną ocenę badań przedstawionych w ramach rozprawy.

**Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca Pana mgra Bartosza Biska pt. „Kontrola sekwencyjnych reakcji cyklizacji-sprzęgania acetylenowych związków  $\beta$ -dikarbonylowych”, spełnia wszystkie wymagania zawarte w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” i zwracam się do wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Pana mgra Bartosza Biska do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**