



Politechnika Wrocławska

Dr hab. Joanna Feder-Kubis, Prof. PWr
Katedra Inżynierii Procesowej i Technologii Materiałów Polimerowych i Węglowych
Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska
ul. C. Norwida 4/6; 50-373 Wrocław
e-mail: joanna.feder-kubis@pwr.edu.pl
Tel. kontaktowy. 0-501-438-168

Wrocław, 23.12.2023

Recenzja

dotycząca rozprawy doktorskiej oraz dorobku naukowego

Pani mgr Agaty Jarszak-Tyl

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora

Strona formalna

Podstawą wykonania oceny rozprawy doktorskiej Pani mgr Agaty Jarszak-Tyl było pismo (WCh.SW.412.19.2023.AJ z dn. 28.09.2023) Pana prof. dr hab. Marcina Stępnia, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Wrocławskiego w związku z uchwałą Rady Naukowej o powołanie mnie na recenzenta w postępowaniu o nadaniu stopnia doktora w dziedzinie nauk chemicznych w dyscyplinie chemia.

Opinię wykonałam zgodnie z obowiązującymi aktami prawnymi na podstawie dostarczonych dokumentów (*art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki*) na podstawie dostarczonej rozprawy doktorskiej.

Praca doktorska Pani mgr Agaty Jarszak-Tyl zatytułowana „Zastosowanie 1-haloacetylenów w reakcjach sprzęgania i syntezie związków metaloorganicznych” została wykonana w Zespole Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych

pod kierunkiem Prof. dr. hab. Sławomira Szaferta. Promotorem pomocniczym niniejszej dysertacji był dr Bartłomiej Pigulski.

Przedmiotem dysertacji było wykorzystanie 1-haloalkinów jako prekursorów w reakcjach utleniającej addycji oraz sprzęgania prowadzonych zarówno w warunkach katalitycznych, jak i bez użycia katalizatorów. Przedstawiona do oceny praca doskonale wpisuje się w zagadnienia współczesnej syntezy organicznej z użyciem pochodnych poliynów jako użytecznych bloków budulcowych do dalszych przekształceń.

Ocena rozprawy doktorskiej

W wyniku przeprowadzonych prac Doktorantka otrzymała serię pochodnych azulenów zawierających łańcuch etynyłowy lub poliynowy, które poddała dalszym modyfikacjom. Zsyntezowane prekursory alkinyłowe użyła następnie do przeprowadzenia reakcji odwróconego sprzęgania Sonogashiry z pentafulwenami oraz innymi związkami aromatycznymi (w tym heterocyklicznymi).

Ocena poprawności struktury rozprawy doktorskiej. Przedłożona do oceny dysertacja mgr Agaty Jarszak-Tyl liczy 168 stron. Wprowadzenie do pracy poprzedza streszczenie w języku polskim i angielskim, spis treści, lista schematów (40) i rysunków (57) oraz lista tabel (14) wraz z wykazem skrótów. Pracę zamyka piśmiennictwo cytowane w liczbie 290 aktualnych artykułów oraz wykaz osiągnięć naukowych Doktorantki. Część zasadniczą rozprawy Autorka podzieliła na trzy rozdziały; w pierwszym z nich Doktorantka przedstawiła wstęp literaturowy, natomiast w pozostałych rozdziałach zamieściła cel danego rozdziału, uzyskane wyniki badań własnych, podsumowanie oraz część eksperymentalną. Układ dwóch osobnych rozdziałów związanych z badaniami własnymi nie jest typowy, gdyż rozdziały te stanowią zupełnie odrębne części. Moim zdaniem, takie podejście do jednoznacznego podziału opisu badań własnych, które nie tworzą integralnej całości, wprowadza pewien chaos; zdefiniowanie kilku odrębnych celów pracy (w różnych jej miejscach) dodatkowo komplikuje podążanie za tokiem postępowania Doktorantki przy kolejnych etapach

pracy doświadczalnej i stanowi problem w ukuciu jednoznacznej hipotezy badawczej dysertacji.

Omówienie części literaturowej pracy. We wprowadzeniu (rozdział 1) Autorka zwięźle omówiła zagadnienia związanych z interesującą klasą związków jaką są poliyny. Systematycznie streszczone zostały poszczególne rodzaje poliyn z uwzględnieniem ich dużych możliwości zastosowania w różnorodnych obszarach badawczych (synteza organiczna, chemia fizyczna, chemia materiałowa, chemia farmaceutyczna itd.). Autorka podkreśliła znaczenie zarówno 1-haloacetylenów, jak i 1-halopoliyn będących ważną klasę prekursorów w różnorodnych transformacjach chemicznych. Ich wysoka reaktywność (szczególnie w obecności katalizatorów zawierających jony metali przejściowych) sprawia, że związki te stosowane są jako bloki budulcowe w syntezie organicznej. 1-Haloalkiny wykazują właściwości zarówno elektrofilowe, jak i nukleofilowe, dzięki czemu mogą stanowić wszechstronne reagenty. W dalszej części opisu stanu wiedzy Pani magister Agata Jarszak-Tyl scharakteryzowała reakcje sprzęgania z udziałem cząsteczek 1-haloalkinów oraz 1-halopoliynów (sprzęganie krzyżowe (heterosprzęganie) oraz homosprzęganie), począwszy od typu C(sp)–C(sp) poprzez C(sp)–C(sp²) oraz C(sp)–C(sp³) do sprzęgania typu C(sp)–N). Następnie Autorka skupiła się na starannym przeglądzie metod tychże reakcji, zróżnicowanych również pod względem zastosowanych warunków, typów katalizatorów itd. Szczególnie dotyczy to przykładów reakcji odwróconego sprzęgania Sonogashiry (katalitycznej lub nekatalitycznej) 1-halogenoacetyleny z arenem lub heteroarenem, w wyniku której atom wodoru arenu lub heteroarenu zostaje podstawiony ugrupowaniem acetylenowym. Autorka poruszyła również ciekawy aspekt mechanoaktywowanych reakcji alkinyłowania.

W przedstawionym rozdziale pojawiają się drobne błędy warte doprecyzowania: (i) str. 4 - niepełne (niepoprawne) nazwy roślin, grzybów: zamiast *Minquartia guianensis* [cyt. 21] powinno być: *Minquartia guianensis* Aubl. (Olacaceae); zamiast *Montipora* [cyt. 25] powinno być: *Montipora digitata*; zamiast *Fayodia bisphaerigera* [cyt. 26] powinno być: *Fayodia bisphaerigera* (J.E. Lange) Singer 1936;

zamiast *Chrysanthemum* [cyt. 28] powinno być: *Chrysanthemum leucanthemum* L.; (ii) str. 15 – Rysunek 5 przedstawiający reakcję Sonogashiry i „odwrotną reakcję Sonogashiry” powinien zawierać oznaczenia podstawników R; (iii) str. 39 - Schemat 11 oraz str. 41 - Schemat 12; zastosowane skróty TBADT oraz DMEDA nie są opisane w *Liście Skróków*.

Omówienie zakresu i celu pracy. Kandydatka w dwóch podrozdziałach dotyczącym określenia celowości niniejszej dysertacji opisuje zaplanowane badania (podrozdział 2.5 oraz 3.4), takie jak: otrzymanie grupy nowych pochodnych azulenów zawierających podstawnik acetylenowy lub poliynowy, zbadania reaktywności 1-haloacetylenów oraz 1-halopoliynów w reakcji odwróconego sprzęgania Sonogashiry z udziałem azulenu i jego pochodnych, opracowania wydajnej metody funkcjonalizacji pentafulwenów, i in. Zastanawiające jest, że Pani magister Agata Jarszak-Tyl nie podaje żadnej hipotezy badawczej przy tak szerokim opisie celów dysertacji. Czy mogłabym prosić Autorkę niniejszego dzieła o przedstawienie takowej hipotezy, która byłaby związana z obszernie opisanymi i bardzo ambitnymi zadaniami pracy przedstawionymi w wymienionych powyżej podrozdziałach?

Zakres i cel pracy oraz kwestie wymagające wyjaśnień. W rozdziale drugim Doktorantka dokonała krótkiej charakterystyki cząsteczki azulenu (podrozdział 2.2), następnie przeszła do strategii syntezy pochodnych azulenu z fragmentem acetylenowym i możliwych zastosowań tych związków (podrozdział 2.3). Tu pojawia się istotna informacja od Autorki, która potwierdza ważność podjętej przez Nią tematyki badawczej, a mianowicie Doktorantka wskazuje, że pomimo obszernych możliwości aplikacyjnych, funkcjonalizacja azulenów (w tym alkinylowanie) nadal stanowi ogromne wyzwanie. Stąd też należy podkreślić, że nowe metody syntezy prowadzące do podstawionych azulenów są ważnym tematem współczesnej chemii organicznej. Rozdział drugi dysertacji kończy się interesującym opisem układów zawierających jako motyw strukturalny pierścień tiofenu wraz z określeniem ich możliwości aplikacyjnych (podrozdział 2.4).

Główny cel pracy opisany w tym rozdziale dotyczył zbadania reaktywności 1-haloacetylenów oraz 1-halopoliynów w reakcji odwróconego sprzęgania Sonogashiry z udziałem azulenu i jego pochodnych. Autorka przeprowadziła funkcjonalizację azulenów w warunkach sprzęgania opisanych przez B. A. Trofimova. W ramach realizowanych badań otrzymano 4,8-dimetylo-6-fenyloazulen oraz serię 1-haloalkinów oraz 1-halopoliynów jako prekursorów reakcji sprzęgania, które zsyntezowano w większości wg procedur opracowanych w zespole prof. Stanisława Szaferta (Gulia, N.; Pigulski, B.; Szafert, S. *Organometallics* **2015**, 34 (4), 673–682; Pigulski, B.; Arendt, A.; Tomilin, D. N.; Sobenina, L. N.; Trofimov, B. A.; Szafert, S. J. *Org. Chem.* **2016**, 81 (19), 9188–9198), w tym nieopisany w literaturze 5-bromo-1-fenylopenta-2,4-diyń-1-on (związek **2e**). Na szczególną uwagę zasługuje opracowanie nowej metody bezpośredniego alkinylowania C-H azulenów przy pomocy 1-haloalkinów oraz 1-halopoliynów w reakcji sprzęgania, zwieńczone uzyskaniem nieznanych dotychczas w literaturze azulenów podstawionych grupami $(C\equiv C)_3$ oraz $(C\equiv C)_4$. Zastosowana mechanoaktywowana metoda (ucieranie reagentów w moździerz na podłożu stałym) otrzymywania acetylenowych i poliynowych pochodnych azulenów, bez użycia rozpuszczalników i katalizatorów z metali szlachetnych nie była znana dotychczas w literaturze. W mojej opinii jednakże ucieranie ręczne reagentów w moździerz, zależne od użytej siły, sposobu ucierania oraz szybkości nie wpływa na powtarzalność wyników. Należy jednoznacznie podkreślić, że z pewnością pojawia się tutaj zjawisko zmienności siły tarcia w czasie w zależności od eksperymentu. Wobec ścisłej zależności siły tarcia i energii przekazywanej do układu, zastosowana procedura nie spełnia obecnie wymogów mechanochemii. Czy mogę prosić Doktorantkę o ustosunkowanie się do tej uwagi? Zdania cyt. *„Reakcję przeprowadzono bez udziału rozpuszczalnika poprzez proste ucieranie reagentów na podłożu stałym w moździerz przez 15 minut”* oraz cyt. *„Mieszaninę ucierano do czasu, aż stała się ona jednorodna, a - co sprawdzono - czas mielenia nie miał istotnego wpływu na wynik reakcji”* (str. 44) są same w sobie sprzeczne; zatem reagenty ucierano 15 minut, czy tak długo aż mieszanina stała się jednorodna? Ponadto określenie *’proste*

ucieranie' jest wysoce nieprecyzyjne. Zastosowanie innej metody mechanoaktywacji (młyn kulowy) i porównanie uzyskanych wyników wzbogaciłoby znacznie ten aspekt badań (jednakowy rozmiar kul, powierzchnia kontaktu między reagentami, szybkość obrotów, itd.).

Przeprowadzono także testy dotyczące wpływu czasu reakcji, jak i stosunku użytych reagentów w reakcji azulenu (gwajazulen, **1b**) z reaktywnym ketonem **2b** (3-bromo-1-fenyloprop-2-yn-1-on) na rodzaj otrzymywanego produktu. Autorka udowodniła, że bisazuleniloeteny tworzą się z wysoką wydajnością (92-95%) w czasie 1 godziny przy zastosowaniu nadmiaru azulenu w stosunku do ketonu (stosunek molowy **1b**:**2b**, 3:1, lub **1b**:**2c**, 2:1). Czy na widmach ^1H NMR zaobserwowano również obecność innych produktów? Może należałoby zaproponować mechanizm tychże reakcji? Na koniec, w celu wykazania przydatności pochodnych z fragmentem $(\text{C}\equiv\text{C})_2$ jako substratów do dalszych modyfikacji chemicznych, otrzymano pochodne azulenu zawierające pierścienie tiofenowe.

Część eksperymentalna przedstawiona w rozdziale 2 nie budzi zastrzeżeń. Otrzymane związki zostały scharakteryzowane za pomocą metod NMR (^1H , ^{13}C), UV-Vis, IR oraz HRMS(ESI). Pięć związków zostało scharakteryzowanych za pomocą rentgenografii strukturalnej. W tej części zabrakło moim zdaniem opisu widm ^1H NMR znanych 1-haloalkin i 1-halopoliyn (**2a-2d**, **2f-2k**), które potwierdziłyby ich struktury. Uzyskane wyniki badań opisane w tym rozdziale są w moim odczuciu bardzo interesujące i zostały opublikowane przez Doktorantkę w 2021 roku w czasopiśmie *Organic Chemistry Frontiers* (Jarszak-Tyl, A.; Pigulski, B.; Szafert, S. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (20), 5674–5680).

W rozdziale trzecim przegląd literaturowy obejmował charakterystykę, zastosowania pentafulwenów oraz możliwe reakcje funkcjonalizacji wiązania C-H tych cząsteczek (podrozdziały 3.2 i 3.3). Cel pracy opisany w tym rozdziale dotyczył opracowania metody funkcjonalizacji pentafulwenów z wykorzystaniem mechanizmu odwróconego sprzęgania Sonogashiry w reakcji 6,6-podstawionych pentafulwenów z 1-haloacetylenami oraz 1-halopoliynami. Realizując zamierzony cel

Autorka przedstawiła metodę otrzymywania etynylowych oraz butadiynylowych pochodnych fulwenów metodą mechanochemiczną na podłożu stałym, bez udziału rozpuszczalników i katalizatorów. Zastosowana po raz pierwszy metoda bezpośredniej funkcjonalizacji pentafulwenów, związana z reaktywnością stosowanych 1-haloalkinów i 1-halobutadiynów w reakcji z różnymi pentafulwenami, pozwoliła otrzymać tylko cztery nowe pochodne pentafulwenów (wydajności produktów do 10%), w tym pochodną butadiynyłową pentafulwenu **7ae**, która stanowi pierwszy w literaturze przykład pochodnej pentafulwenu zawierający fragment $(C\equiv C)_2$. Niestety Doktorantka nie sprawdziła, czy reakcja etynylowania pentafulwenów zachodzi również w młynie kulowym oraz w roztworze. W kolejnej części opisano próby sprzęgania 1-haloalkinów z cząsteczkami o charakterze aromatycznym stosowaną wcześniej w badaniach metodą mechanoaktywowaną (ucieranie w moździerzu oraz w młynie kulowym). Przetestowano szereg reakcji wybranych związków aromatycznych z różnymi 1-bromoalkinami stosując różne podłoża reakcji. Jednakże nie otrzymano produktu etynylowania w żadnej z reakcji 1-bromoalkinów z cząsteczkami o charakterze aromatycznym (w tym ze związkami heterocyklicznymi). Otrzymane cztery nowe pochodne pentafulwenów zostały scharakteryzowane przy pomocy metod 1H NMR, ^{13}C NMR, ATR-IR oraz HRMS.

W moim odczuciu w pracy brakuje sumarycznego zestawienia wniosków, które połączyłoby rozdziały 2 i 3 w jedną całość. Takie podsumowanie byłoby bardzo wartościowe, gdyż nie tylko pokazałoby szersze spojrzenie Doktorantki na realizowaną problematykę, ale też ułatwiłoby wyznaczenie dalszych celów i obszarów badań w niniejszej tematyce.

Pod względem edytorskim i graficznym, praca doktorska mgr Agaty Jarszak-Tyl została przygotowana w staranny sposób. Zdarzają się błędy interpunkcyjne czy edytorskie, niemniej ich ilość jest znikoma i nie ma wpływu na ogólną, bardzo wysoką ocenę pracy.

Ocena końcowa. Pani mgr Agata Jarszak-Tyl w swojej rozprawie doktorskiej pt. „Zastosowanie 1-haloacetylenów w reakcjach sprzęgania i syntezie związków metaloorganicznych” uzyskała oryginalne wyniki, które niewątpliwie otwierają dalsze perspektywy badawcze i aplikacyjne. Przedłożona praca doktorska potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Pani mgr Agata Jarszak-Tyl wykonując pracę doktorską przyswoiła nowoczesny warsztat badawczy, opanowała sztukę prawidłowego interpretowania otrzymanych wyników oraz posiada określony zasób wiedzy chemicznej, głównie z obszaru chemii organicznej. Przedstawione przeze mnie uwagi i wątpliwości mają charakter polemiczny i nie umniejszają wartości naukowej rozprawy.

Podsumowując, przedstawiona rozprawa doktorska magister Agaty Jarszak-Tyl zatytułowana „Zastosowanie 1-haloacetylenów w reakcjach sprzęgania i syntezie związków metaloorganicznych” posiada istotną wartość merytoryczną i zawierając bogaty materiał doświadczalny wnosi ciekawy wkład w rozwój chemii poliynów jako ważnych substratów w syntezie organicznej.

Recenzowana praca doktorska Pani mgr Agaty Jarszak-Tyl spełnia wymagania stawiane przez Ustawę o stopniach i tytule naukowym dla prac doktorskich i z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.