

Warszawa, dnia 26 lipca 2019 r.

dr hab. Michał Barbasiewicz
Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
barbasiewicz@chem.uw.edu.pl

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PANI MGR MARTY GŁODEK
pt. "Zastosowanie sprzężonych nienasyconych ketonów arylowych w syntezie wybranych
związków organicznych i metaloorganicznych o właściwościach fluorescencyjnych"**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Marty Głodek zatytułowana "*Zastosowanie sprzężonych nienasyconych ketonów arylowych w syntezie wybranych związków organicznych i metaloorganicznych o właściwościach fluorescencyjnych*" została zrealizowana pod kierunkiem dr hab. Damiana Płażuka, prof. UŁ na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Tematyka pracy dotyczy wykorzystania α,β -nienasyconych związków karbonylowych do funkcjonalizacji węglowodoru aromatycznego perylenu, oraz w charakterze ligandów w kompleksach złota o właściwościach fluorescencyjnych. Obszar badań dotyczy, więc zarówno syntezy organicznej, jak i metaloorganicznej, a inspiracją są poszukiwania związków o interesujących właściwościach fizykochemicznych.

Na zbiór publikacji przedstawiony w ramach niniejszej dysertacji składają się 3 artykuły opublikowane w czasopismach branżowych o zasięgu międzynarodowym (*Eur. J. Org. Chem.*, *J. Org. Chem.*, oraz *Dalton Trans.*). Są to czasopisma z obszaru chemii organicznej i nieorganicznej-koordynacyjnej, o dobrym „stopniu oddziaływania” (IF_{2017/8} od 3.029 do 4.745). Choć prace te są wieloautorskie, jednak załączone oświadczenia, deklaracje Doktorantki (str. 7-8), oraz fakt, że jest ona pierwszym autorem każdego z załączonych artykułów nie pozostawiają wątpliwości, że obszar badań syntetycznych, uzupełniony analizą widm NMR, badania właściwości fluorescencyjnych, oraz udział w interpretacji wyników i powstawaniu publikacji stanowi Jej wyłączny autorski wkład. Na tej podstawie można przyjąć, że zakres materiału spełnia zwyczajowe kryteria ilościowe w odniesieniu do prac doktorskich, choć nie jest to zbiór szczególnie bogaty. Pozostałymi autorami wymienionych prac byli: dr hab. Damian Płażuk (promotor), prof. Janusz Zakrzewski (kierownik grupy badawczej oraz jednego z grantów NCN, z którego finansowane były badania), oraz specjaliści od technik analitycznych dr Anna Makal (X-ray), dr hab. Arkadiusz Kłys (NOE NMR), dr Piotr Paluch (NMR w cieple stałym), oraz dr Mariola Kądziołka-Gaweł i dr Yasuhiro Kobayashi (odpowiedzialni za spektroskopię Mossbauera, w imieniu tego ostatniego oświadczenie złożył promotor).

Wersja papierowa pracy składa się ze streszczeń w języku polskim i angielskim, komentarza do rozprawy (31 stron), spisu pozycji literaturowych (100 odsyłaczy), informacji o udziale w projektach badawczych i konferencjach, oświadczeń siedmiu współautorów, oraz opublikowanych artykułów wydrukowanych wraz z plikami informacji dodatkowych (Supporting Informations). Wydruk tak obszernych materiałów dodatkowych (**łącznie około 320 stron!**), które zawierają niemal wyłącznie reprodukcje widm NMR (także korelacyjnych) oraz dane wyznaczonych struktur, znacznie zwiększa objętość opracowanego materiału. Choć dostępność szczegółowej charakterystyki otrzymanych związków, świadczącej o ich strukturze i czystości próbek, oceniam zdecydowanie na plus, nietrudno odnieść wrażenie, że w klasycznych formach dysertacji, takich reprodukcji w sposób systematyczny się nie umieszcza. Warto przy tym podkreślić, że już same artykuły w części danych eksperymentalnych zawierają opisy doświadczeń i szczegółową charakterystykę spektroskopową w

formie ogólnie przyjętej dla prac typu *full paper*. Moja uwaga ma na celu głos w dyskusji odnośnie standardów akademickich, jak konstruować dysertację przedstawianą w postaci serii publikacji, aby odnaleźć właściwy kompromis między jej objętością, a treścią, rozumianą, jako opis przeprowadzonych badań wraz z interpretacją. Wiadomo, bowiem, że format publikacyjny zarówno edycyjnie, jak i treściowo jest znacznie bardziej skondensowany, trudno więc oczekiwać, że jego objętość będzie porównywalna z objętością klasycznej tezy. Może bardziej odpowiednia dla serii publikacji wraz z komentarzem byłaby cienka oprawa, rozmiarami bliższa pracom magisterskim?

Krótko przedstawiając zawartość artykułów, stanowiących podstawę rozprawy, **publikacja pierwsza** pt. „*Direct Synthesis of Perylene-Fused Cyclic Ketones from Perylene and 2-Alkenoic Acids*” (*Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4215-4223) opisuje reakcje kwasów 2-alkenowych z perylenem, prowadzonych w warunkach aktywacji grupy karbonylowej mieszaniną bezwodnika trifluorooctowego i kwasu triflowego. Tego typu aktywacja poprzez tworzenie *in situ* mieszanych bezwodników typu trifluorooctanów acylu, jako odczynników do acylowania typu Friedla-Craftsa, opisana została wcześniej przez tę samą grupę badawczą. Niezwykłą obserwacją, dotyczącą tej dość specyficznej kombinacji substratów, był wpływ podstawienia kwasów na przebieg i mechanizm tworzenia cyklicznych ketonów, nabudowywanych na szkieletcie perylenu. I tak, niepodstawiony kwas akrylowy tworzył pochodną cykloheksanonu utworzonego w pozycjach *peri*, α -podstawione kwasy metakrylowy i trifluorometakrylowy w ogóle nie reagowały w tym procesie, β -podstawiony kwas krotonowy tworzył w przewodzie produkt acylowania, natomiast α,β -dwupodstawione prekursorzy tworzyły na pozycjach 2,3 podstawione cyklopentanony (niekiedy niemal ilościowo). Jak udowodniono, te trudne w interpretacji zależności wynikały z dwóch równoległych operujących ścieżek tworzenia struktur cyklicznych: alkilowania i acylowania typu Friedla-Craftsa dla kwasu akrylowego, oraz acylowania i następczej elektocyklizacji Nazarova, dla substratów dwupodstawionych. Ograniczenia w przebiegu każdej z czterech wymienionych reakcji elementarnych pozwoliły przynajmniej częściowo wyjaśnić powstawanie tylu różnych produktów. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że wszystkie one biegły w tych samych warunkach, a o wyborze preferowanego mechanizmu zdawał się decydować schemat podstawienia wiązania podwójnego w substracie. Warto przy tym wspomnieć, że dla strukturalnie zbliżonego naftalenu tworzenie *peri*-skondensowanych pochodnych z pierścieniem sześciocłonowym opisano m.in dla chlorku kwasu cynamonowego (*J. Org. Chem.* **1941**, 6, 558-565), natomiast w omawianej pracy dla perylenu następcza cyklizacja kwasu cynamonowego przebiegała z wydajnością zaledwie 5%.

W **publikacji drugiej** pt. "*Functionalization of the "Bay Region" of Perylene in Reaction with 1-Arylalk-2-yn-1-ones Catalyzed by Trifluoromethanesulfonic Acid: One-Step Approach to 1-Acyl-2-alkylbenzo[ghi]perylenes*" (*J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14165-15174) przedstawiono również funkcjonalizację perylenu, tym razem jednak w tak zwanej "pozycji zatokowej" (*bay region*), na drodze katalizowanej kwasem reakcji ze związkami karbonyłowymi zawierającymi sprzężone wiązanie potrójne węgiel-węgiel (głównie 1-arylo-but-2-yn-1-onami). Wydajności produktów były umiarkowane (20-77%), choć ponownie właściwości perylenu wyraźnie różniły się tym razem od fenantrenu, dla którego reakcja ta nie zachodziła. Dodatkowe możliwości otwierały się natomiast, kiedy jako substratu użyto kwasu but-2-ynowego lub jego pochodnych – wówczas oprócz oczekiwanej reakcji acylowania pojawiały się dodatkowo: produkt następczej reakcji z perylenem w pozycji zatokowej, oraz, co istotne dla postulowanego mechanizmu, produkt zawierający częściowo uwodornione wiązanie wielokrotne. Pochodzenie tego ostatniego związku zostało bardzo elegancko udowodnione w reakcji perdeuterowanego perylenu, w której produkt redukcji zawierał atomy deuteru (co świadczyło, że był w tej reakcji akceptorem cząsteczki wodoru, a więc utleniaczem). Podsumowując, w ramach przeprowadzonych prac otrzymano w jednym etapie znaczną ilość nowych pochodnych poliaromatycznych, które rozdzielono i zanalizowano metodami UV-Vis i fluorescencji.

Ostatnia **trzecia publikacja** pt. "*(Ar-CO-C≡C)(PEt₃)Au and (Ar-C≡C)(PEt₃)Au complexes bearing pyrenyl and ferrocenyl groups: synthesis, structure, and luminescence properties*" (*Dalton Trans.* **2018**, 47, 6702-6712) zasadniczo różni się od poprzednich, opisując syntezę i właściwości fizykochemiczne acetylenkowych kompleksów złota. Motywem wspólnym z wcześniejszymi badaniami jest wykorzystanie α,β -nienasyconych związków karbonylowych (ściślej: alkynonów), oraz badania fizykochemiczne, które podobnie jak dla funkcjonalizowanych perylenów, ukierunkowane były na potencjalne zastosowania produktów, jako materiałów o interesujących właściwościach fizykochemicznych. Stosując cztery ligandy organiczne będące terminalnymi acetylenami, w których fragment aromatyczny (ferrocen lub piren) przyłączony był bezpośrednio, bądź poprzez grupę karbonylową, otrzymano serię kompleksów złota, które scharakteryzowano metodami NMR, UV-Vis, spektroskopią Mossbauera i rentgenowską analizą strukturalną. Interesującą obserwacją było dysproporcjonowanie kompleksów zawierających ligandy z grupą karbonylową z postaci zawierającej jeden ligand fosfinowy i jeden acetylenkowy do nowej formy, w której atomy złota zawierały po dwa ligandy tego samego rodzaju. Dowód obecności odpowiednich form w roztworze obejmował m. in. badania NMR z wykorzystaniem ligandów znakowanych atomami węgla ¹³C. Warty uwagi jest fakt, że Autorzy dostrzegli podobieństwo pomiędzy właściwościami jonów cyjankowych [CN⁻], a ketoacetylenkowych [ArC(=O)C≡C⁻], co może być inspiracją do dalszych badań zarówno w obszarze syntezy organicznej, jak i metaloorganicznej. Warto nadmienić, że tematyka w tym samym składzie autorskim jest obecnie kontynuowana, czego efektem jest najnowsza publikacja w *Chem. Eur. J.* (DOI: 10.1002/chem.201901101).

Podczas lektury tych publikacji recenzentowi nasunął się cały szereg pytań, które z pewnością mogą zostać wyjaśnione podczas publicznej obrony:

1. Z czego wynikał skład izomerów *cis/trans* produktów reakcji α,β -dwpodstawionych kwasów 2-alkenowych z perylenem, w szczególności czy był on kontrolowany kinetycznie czy termodynamicznie? Czy poszczególne izomery produktów annulacji zostały wprowadzone w warunki reakcji? Czy poszczególne izomery kwasów 2-alkenowych, np. tygłowego i angelikowego, zostały wprowadzone w warunki reakcji? Jeżeli obserwowana byłaby choćby ich częściowa izomeryzacja, dyskusja selektywności procesu znacznie traci na wartości, ograniczając się do czynników determinujących względną stabilność poszczególnych izomerów produktów, bądź substratów.
2. Czy w reakcjach perylenu z kwasami 2-alkenylowymi, w szczególności wobec znacznego nadmiaru tych ostatnich, obserwowano choćby ślady produktów zawierających dwa nabudowane pierścienie cyklopentanonowe? Choć efekt dezaktywujący grupy karbonylowej skutecznie ogranicza następcze acylowanie dla pochodnych benzenu (znane choćby z historycznej reakcji Hawortha), jego częściowe skompensowanie podstawnikiem alkilowym na układzie perylenu otwierałoby drogę do kolejnej funkcjonalizacji w bardziej oddalonych pozycjach szkieletu węglowego. W szczególności podejście takie niemal na pewno można byłoby zastosować iteracyjnie, przeprowadzając reakcję z kwasem akrylowym na zredukowanym związku **9**, zawierającym mostek propylenowy pomiędzy pozycjami *peri* perylenu. Tak podwójnie zmostkowany analog posiadałby już szkielet peropirenu (dibenzo[*cd,lm*]peryleny).
3. Czy rozpuszczalność perylenu nie stanowiła problemu w przebiegu niektórych z opisanych reakcji? Jak Autorka widzi szanse na wykorzystanie w takich procesach odkrytych niedawno układów reakcyjnych wykorzystujących, jako rozpuszczalniki perfluorowane alkohole (*Org. Lett.* **2015**, 17, 5484-5487; *Org. Lett.* **2016**, 18, 3534-3537)?

4. Funkcjonalizację perylenu 1-arylobut-2-yn-1-onami prowadzono wykorzystując stechiometryczną proporcję substratów, a wydajności produktów jedynie w dwóch przypadkach przekraczały 50%. Jednocześnie wykazano, że acetyleny pełnią równoległe rolę, jako utleniacze, są więc konsumowane w ponadstechiometrycznej ilości. Czy przeprowadzono próby zwiększenia wydajności z wykorzystaniem ich nadmiaru? Nie bardzo też zrozumiałem, dlaczego pomimo wykazania mechanizmu redukcji substratu nadal postulowany jest udział tlenu, jako utleniacza.

Podsumowując opublikowany materiał, docenić należy w szczególności jego różnorodność, w tym ciekawie zaplanowane eksperymenty mechanistyczne, wzbogacające czysto fenomenologiczne dane dotyczące syntezy. Choć inspiracją pierwszych dwóch prac była eksploracja metod syntetycznych (a nie struktura oczekiwanych produktów), uzyskano wyniki, które mogą zostać wykorzystane do funkcjonalizacji innych materiałów węglowych. Obrona tematyka wyraźnie ewoluowała, co zazwyczaj jest bardziej pracochłonne i wymaga uzyskania kompetencji w kolejnych obszarach. Dodatkowo na podkreślenie zasługuje **aktywność konferencyjna** Pani Marty (**7 wystąpień ustnych i 15 prezentacji posterowych**), udział w bieżącym tworzeniu publikacji i wreszcie działalność organizacyjna konferencji doktoranckich i samorządu.

Z obowiązku wymienię kilka usterek zauważonych w komentarzu i opublikowanych pracach:

- struktury **4d** i **4g** w publikacji *Eur. J. Org. Chem.* posiadają częściowo nasycone pierścienie, co jest niezgodne w obrębie serii pochodnych,
- schemat na stronie 23 wprowadzenia sugeruje, że głównym produktem formylowania perylenu jest izomer 1, a nie 3,
- mam wątpliwości odnośnie struktury związku pośredniego **F** w pracy *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14165-14174. Czy rzeczywiście lokalizacja ładunku dodatniego w sąsiedztwie grupy karbonylowej jest bardziej korzystna, niż alternatywny wariant, w którym atak elektrofilowy protonowanego perylenu następuje w pozycji α , a ładunek pojawia się w sąsiedztwie grupy alkilowej (β)? Co na ten temat mówi literatura? Ma to szczególne znaczenie w kontekście obserwowanego braku reakcji z acetylenodikarboksylationem dietylu,
- dodatkowym zmartwieniem recenzenta był też fakt, jest przesłana mu wersja papierowa rozprawy rozsypała się na pojedyncze kartki w momencie wyjmowania z koperty, co wymagało ich ponownej oprawy.

Te drobne niedociągnięcia w żadnym stopniu nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o rozprawie, którą oceniam wysoko. Nie ulega wątpliwości, że Doktorantka włożyła wiele pracy zarówno w część syntetyczną, jak i opracowanie licznych wyników uzyskanych w ramach realizacji **dwóch grantów** finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana **rozprawa doktorska autorstwa Pani mgr Marty Głodek spełnia wszystkie wymagania** określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym, oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65/2003 poz. 595, z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym **wniosuję o dopuszczenie Pani mgr Marty Głodek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**



dr hab. Michał Barbasiewicz