

Lublin, 10.08.2025

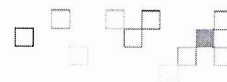
RECENZJA

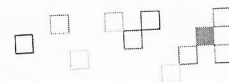
rozprawy doktorskiej mgr Jakuba Durki, zatytułowanej „Karbokationy i rodniki alkilowe jako komplementarne bloki budulcowe w reakcjach z nukleofilami i elektrofilami”, wykonanej w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dr hab. Doroty Gryko

Rozwój współczesnej chemii organicznej determinuje kilka czynników, wśród których jednym z najbardziej istotnych jest opracowywanie metodologii syntezy znanych i nowych klas związków. W przypadku znanych związków istnieje ciągła potrzeba wprowadzania nowych metod, które będą charakteryzowały się wyższą selektywnością, szerszą stosowalnością, bardziej łagodnymi warunkami prowadzenia procesu, użyciem bardziej dostępnych katalizatorów lub wręcz ich całkowitej eliminacji z procesu. W chwili obecnej duży nacisk kładzie się na metody przyjazne dla środowiska, czyli takie maksymalizujące ekonomię atomów, minimalizujące lub eliminujące powstawanie niebezpiecznych odpadów czy też korzystające z surowców i odczynników/substratów odnawialnych. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa wpisuje się w ten nurt doskonale, gdyż podejmuje próbę „okiełznania” jednego z kluczowych typów indywiduów chemicznych w chemii organicznej, jakimi są karbokationy, przy pomocy nowych narzędzi syntetycznych. W zależności od budowy substratu, proces tworzenia karbokationu może wymagać zastosowania drastycznych warunków a powstający produkt pośredni może wykazywać się znaczną reaktywnością uniemożliwiającą jego selektywne przekształcenie w pożądany produkt. Opracowanie metodologii pozwalającej na kontrolowane tworzenie karbokationów, zwłaszcza tych reaktywnych, lub też ich modyfikację poprzez przekształcenie w bardziej stabilizowane indywidua pozwoliłoby na lepsze wykorzystanie ich ogromnego potencjału syntetycznego. Podjęcie tej tematyki badawczej przez Doktoranta należy zatem uznać za bardzo istotne zarówno z akademickiego jak i praktycznego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa jest zbiorem trzech publikacji z dołączonym autorskim komentarzem dyskutującym najbardziej istotne elementy badanego problemu. W części dotyczącej założeń Doktorant przedstawił postawione na początku badań cele, które sprowadzały się do dwóch koncepcji. Pierwszym celem było „opracowanie nowych, użytecznych przekształceń w chemii organicznej, wykorzystujących stabilizowane karbokationy bądź rodniki”, drugim – wykorzystanie reakcji diazowania amin alifatycznych jako kluczowego procesu deaminatywnej funkcjonalizacji związków organicznych.

W części poświęconej badaniom literaturowym Doktorant na początku przeprowadził analizę porównawczą znanych aktywnych indywiduów chemicznych, skupiając się głównie na porównaniu karbokationów i rodników oraz dyskusję nad możliwością zastąpienia procesów zachodzących poprzez stadium karbokationu procesami zachodzącymi poprzez stadium rodnika, co, zdaniem Doktoranta, może wpłynąć na wzrost selektywności reakcji a przez to poniekąd rozszerzyć stosowalność





karbokationów w syntezie, zwłaszcza tych w żaden sposób niestabilizowanych. Niewątpliwie zagadnienie wykorzystania potencjału karbokationów w syntezie organicznej jest znaczące a podejście pozwalające na przekształcenie reaktywnego karbokationu w rodnik w warunkach reakcji w celu wykorzystania w bardziej kontrolowany sposób jest pomysłem ciekawym i wartym rozważenia.

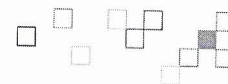
Druga część badań literaturowych poświęcona została omówieniu procesów deaminatywnych, czyli takich, w których ma miejsce rozerwanie wiązania C-N pomiędzy atomem węgla a azotu grupy NH_2 a następnie utworzenie nowego wiązania z odpowiednim reagentem. Początkowo, Doktorant poddał dyskusji reakcji diazowania i jej potencjał syntetyczny w modyfikacji układów alifatycznych. Głównym mankamentem diazowania amin alifatycznych, jak słusznie zauważył Doktorant, polega na tym, że tworzący się karbokation jest bardzo reaktywny i może w warunkach reakcji wstępować w szereg reakcji, co czyni cały proces bardzo nieselektywnym i nieekonomicznym. Jedynie w nielicznych przypadkach specyficzna budowa substratów lub też zastosowanie specyficznych warunków/reagentów może zwiększać selektywność procesu przekształcenia diazozwiązku w konkretny produkt.

Dalsza część dyskusji poświęcona została omówieniu rodnikowych procesów deaminatywnych. W tym przypadku największej uwagi Doktorant poświęcił na omówienie wykorzystania soli pirydylowych jako substratów w procesie generowania rodników alifatycznych. Sole pirydylowe były wdzięcznym obiektem badań ze względu na łatwość ulegania jednoelektronowej redukcji, która w konsekwencji prowadziła do utworzenia rodnika oraz pirydyny jako produktu ubocznego. Jak wykazał Doktorant w swoich rozważaniach, koncepcja ta znalazła szerokie zastosowanie w syntezie organicznej pozwalając na otrzymanie szeregu klas związków organicznych w sposób wysoce efektywny.

Rozwinięciem tej koncepcji, dyskutowaną przez Doktoranta, było także wykorzystanie imin wywodzących się z bogatych w elektrony aldehydów aromatycznych i podstawionych w pozycji α aldehydów jako prekursorów, co prowadziło do tworzenia bardziej podstawionych rodników alkilowych. W tym kontekście wzmiankowane zostały też inne metody generowania rodników z amin, wychodząc z odpowiednio zaprojektowanych hydrazyn, diazenów czy izonitryli. W podsumowaniu części literaturowej Doktorant na podstawie przeprowadzonej przez siebie dyskusji wysunął sugestię, iż pomysł z wzajemnym przekształcaniem karbokationów w rodniki może nieść ze sobą wiele korzyści, z których niewątpliwie najważniejszym jest lepsze wykorzystanie potencjału syntetycznego tego typu reaktywnych części.

Analizując tę część rozprawy można śmiało stwierdzić, że jest ona przygotowana w sposób wnikliwy i dojrzały a przeprowadzona dyskusja, poparta odpowiednimi przykładami, jest w pełni merytoryczna. Doktorant wykazał się skrupulatnością oraz dociekliwością w ocenie dostępnego materiału a przedstawione wnioski wynikły z Jego krytycznej oceny zebranego materiału. W sumie nie mam wielu uwag dotyczących tego fragmentu. Pomijając drobne potknięcia literowe i interpunkcyjne jedynie w przypadku przykładu omawianego na stronie 43 można by zadać pytanie, z jakiego powodu Doktorant akcentuje anomeryczność użytego w reakcji amidu – co to dokładnie znaczy w tym przypadku i czy miało wpływ na przebieg reakcji? Pomijając tę kwestię wydaje się, że w Schemacie 2.28 na stronie 43 wyjściowy substrat nie powinien raczej tak wyglądać sądząc po produktach ubocznych reakcji.

Część badań własnych rozprawy stanowi zbiór dwóch prac oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej. Pierwsza praca dotyczyła wykorzystania cyklopropanów zawierających jednocześnie ugrupowanie zarówno elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe. W standardowych warunkach tego typu układy mogą ulegać reakcji otwarcia pierścienia cyklopropanowego z utworzeniem jonu obojnaczego. W tym przypadku karboanion znajdowałby się w najbliższym otoczeniu grupy EWG a karbokation – grupy EDG. Zgodnie z zamysłem przedstawionym w pracy, dodatek katalizatora, w tym przypadku witaminy B_{12} , oraz odpowiedniego reduktora powinien pozwolić na utworzenie kompleksu aktywnego katalizatora z karbokationem, który ulegałby rozpadowi z wytworzeniem rodnika. Rodnik, w odróżnieniu od karbokationu, ma właściwości nukleofilowe, wobec czego możliwe byłoby niejako



odwrócenie reaktywności tej pozycji i przyłączenie czynników elektrofilowych. Opisane w publikacji próby reakcji podstawionych cyklopropanów z akceptorami Michaela w obecności witaminy B₁₂ jako katalizatora oraz metalicznego cynku i NH₄Cl rzeczywiście prowadziły do powstawania zakładanych produktów reakcji z dobrymi wydajnościami.

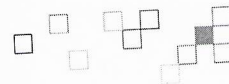
Druga praca umieszczona w rozprawie doktorskiej dotyczyła wykorzystania reakcji diazowania amin alifatycznych w reakcjach selektywnego tworzenia wiązania C-C. Głównym problemem do rozwiązania w tym przypadku było ustabilizowanie tworzącego się karbokationu oraz ukierunkowanie jego reaktywności w stronę selektywnego tworzenia wiązania C-C. Zgodnie z założeniem, oba problemy można byłoby rozwiązać stosując heksafluoroizopropanol (HFIP) jako medium reakcyjne. Według autorów publikacji, alkohol ten ma szereg cech ułatwiających kontrolę reakcji prowadzonej poprzez stadium tworzenia karbokationów, m. in. możliwość stabilizacji karbokationów poprzez oddziaływania jon-dipol, kwasowość dostateczną do inicjowania reakcji katalizowanych kwasami Brønsteda, czy też zdolność obniżania reaktywności nukleofilu. Jak pokazały wyniki zamieszczone w publikacji, założenie to okazało się być ze wszech miar słuszne, gdyż w warunkach reakcji z odpowiedniej aminy pierwszorzędowej i donora grupy nitrozowej tworzył się odpowiedni karbokation, który w obecności nukleofila ulegał reakcji tworząc produkt. Jako nukleofil w większości przypadków służył związek aromatyczny, który co do zasady posiadał podstawniki elektronodonorowe, bądź był układem heteroaromatycznym. Co ciekawe, źródłem karbokationu mogły być aminy alifatyczne o różnej rzędowości, również pierwszorzędowe, ale także i aminokwasy. Nieliczne próby przeprowadzenia reakcji karbokationów generowanych w reakcji diazowania z użyciem nukleofilu innych aniżeli areny dotyczyły użycia związków 1,3-dikarbonylowych lub też kwasu mrówkowego okazały się również prowadzić do utworzenia odpowiednich produktów z wysokimi wydajnościami.

Co do trzeciej pracy zamieszczonej w Doktoracie to jest to artykuł przeglądowy, czyli jako taki nie zawiera albo zawiera niewielką ilość wyników badań własnych. Z tego powodu trudno jest oceniać jego merytoryczną wartość oczywiście pomijając fakt, że przygotowanie takiej publikacji do druku wymaga wykonania dużej pracy, w nagrodę niejako uzyskując pogłębioną wiedzę w danym obszarze.

Analizując zebrany w publikacjach materiał nietrudno jest stwierdzić, że jest on bardzo wartościowy, na co wskazują zarówno tytuły czasopism jak i sam fakt zaakceptowania manuskryptu. Trudno jest w tym przypadku dyskutować z recenzentami. Niestety rodzi to dla recenzenta rozprawy doktorskiej pewien problem. Skoro materiał uzyskał akceptację w procesie publikacyjnym, to oznacza to, że został poddany recenzji przez anonimowego recenzenta i nie bardzo jest tu do czego się odnosić w dyskusji nad zebrany materiał. Brakuje natomiast materiału źródłowego, który pokazywałby drogę Doktoranta do uzyskania tak dobrych wyników, ponieważ zawsze znajdzie się tabelka z wynikami niezadowolającymi albo z nieoczekiwanymi produktami reakcji. Pozostaje podpytywanie Doktoranta, co niniejszym zamierzam uczynić.

Odnosząc się do materiału zebranego w pierwszej publikacji chciałbym się zapytać, co było powodem wybrania akceptora Michaela do badań? Czy Doktorant podjął próbę wykorzystania nieaktywowanych alkenów jako akceptorów rodnika? Czy były podejmowane próby wykorzystania innych czynników zdolnych do związania tworzącego się rodnika? Czy były podejmowane próby wykorzystania procesów katalizowanych przez metale przejściowe, które byłyby w stanie „zagospodarować” tworzący się reaktywny czynnik?

Odnosząc się do materiału zebranego w drugiej publikacji jest raczej oczywiste, że użycie arenu jako nukleofila wobec karbokationu powinno prowadzić do utworzenia odpowiedniego produktu reakcji. Sądząc po strukturze arenu powinien on wykazywać się zwiększoną gęstością elektronową w układzie aromatycznym. Czy była wobec tego badana reakcja z arenami posiadającymi podstawniki elektronoakceptorowe, wyłączając halogenki, które mają ambiwalentny wpływ na właściwości elektronowe arenu. W publikacji przedstawione zostały wyniki trzech reakcji, w których nukleofilem był



inny odczynnik aniżeli aren. Enole okazały się być dobrymi substratami w tej reakcji, wobec tego chciałbym zapytać, czy były podjęte próby zbadania w sposób bardziej szczegółowy tego procesu? Zdaniem Doktoranta, HFIP jest rozpuszczalnikiem, który ma zdolność do obniżania nukleofilowości nukleofili (sic!). Czy wobec tego Doktorant widzi możliwość wykorzystania prostych nukleofili w tej reakcji, np. tiole czy drugorzędowe fosforyny/tlenki fosfin, itd.?

Podsumowując recenzję chciałbym zaakcentować, że wartość merytoryczna jest bardzo duża. Nie przekłada się to może specjalnie na ilość publikacji zamieszczonych w cyklu jednak widać, że Doktorant aktywnie uczestniczył w innych projektach, czego wynikiem było współautorstwo w publikacjach nieujętych w cyklu. Założone na początku rozprawy cele zostały w znacznej mierze osiągnięte a co więcej, wydaje się, że opracowane przez Doktoranta metodologie mają dużo większy potencjał syntetyczny aniżeli został zbadany w ramach studiów. Wyniki przedstawione w pracy jednoznacznie pozwalają mi stwierdzić, iż spełnia ona wymogi stawiane tego typu rozprawom. Dlatego też wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie dysertacji do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. inż. Marek Stankevič