

Dr hab. Zbigniew Rafiński, prof. UMK
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Gagarina 7, 87-100 Toruń
e-mail: payudo@chem.umk.pl

Toruń, 25.08.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Jakuba Durki

zatytułowanej

“Karbokationy i rodniki alkilowe jako komplementarne bloki budulcowe w reakcjach z nukleofilami i elektrofilami”

przedłożonej Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr Jakuba Durki, przygotowana pod opieką naukową Pani prof. dr hab. Doroty Gryko w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, stanowi dojrzałe i oryginalne dzieło naukowe, podejmujące fundamentalne wyzwania współczesnej syntezy organicznej. Tematyka pracy, koncentrująca się na kontrolowanym generowaniu i syntetycznym wykorzystaniu wysoce reaktywnych indywiduów pośrednich – karbokationów i rodników alkilowych – sytuuje się w samym sercu badań nad rozwojem nowych, wydajnych i selektywnych metod tworzenia wiązań chemicznych. Zdolność do precyzyjnego sterowania reaktywnością tych nietrwałych cząstek jest kluczowa dla projektowania innowacyjnych szlaków syntetycznych, prowadzących do związków o pożądanej strukturze i właściwościach.

Rozprawa Pana mgr Jakuba Durki wyróżnia się na tym tle zarówno ambicją postawionych celów badawczych, jak i elegancją zaproponowanych rozwiązań. Autor z powodzeniem zmierzył się z dwoma odrębnymi, lecz koncepcyjnie powiązаныmi problemami. Pierwszy z nich dotyczy opracowania nowatorskiej, katalitycznej strategii odwrócenia naturalnej reaktywności cyklopropanów donorowo-akceptorowych poprzez generowanie rodników. Drugi stanowi rozwiązanie klasycznego, blisko 150-letniego problemu w chemii organicznej – nioselektywności diazowania pierwszorzędowych amin alifatycznych, co otwiera drogę do ich wykorzystania jako uniwersalnych prekursorów karbokationów. Już sam wybór tak fundamentalnych i wymagających zagadnień świadczy o

szerokich horyzontach naukowych i dojrzałości badawczej Doktoranta. Przedstawiona dysertacja stanowi znaczący i wartościowy wkład w rozwój chemii organicznej, cechując się kreatywnością, rygiorem metodologicznym oraz wysokim potencjałem aplikacyjnym uzyskanych wyników.

Przedłożona rozprawa ma formę spójnego tematycznie zbioru trzech artykułów naukowych, na który składają się dwa oryginalne doniesienia badawcze oraz praca przeglądowa. Zostały one opublikowane w czołowych, międzynarodowych czasopismach chemicznych, w tym w *Chemical Communications* oraz *Angewandte Chemie International Edition*. Wybór takiej formy dysertacji jest niezwykle wartościowy, gdyż stanowi obiektywne potwierdzenie, że kluczowe wyniki naukowe zostały już docenione i pozytywnie zrecenzowane przez światowe środowisko chemiczne. Poszczególne publikacje zostały spięte obszernym i starannie przygotowanym rozdziałem zatytułowanym „Przewodnik po rozprawie doktorskiej”. Pełni on rolę syntetycznego wprowadzenia, które w sposób logiczny i spójny łączy zrealizowane projekty badawcze w ramach nadrzędnej idei komplementarności chemii karbokationów i rodników. Wstęp literaturowy jest wyczerpujący, a zarazem klarowny. Autor wnikliwie analizuje w nim stan wiedzy dotyczący stabilizacji i reaktywności obu klas indywiduów pośrednich, ze szczególnym uwzględnieniem metod deaminatywnej funkcjonalizacji, co pozwala precyzyjnie zidentyfikować istniejące luki badawcze, które stały się celem jego prac.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, z użyciem precyzyjnej i adekwatnej terminologii naukowej. Struktura tekstu jest przejrzysta, a przedstawione schematy reakcji i grafiki zostały przygotowane na bardzo wysokim poziomie edytorskim, co znacząco ułatwia odbiór treści. Bibliografia jest obszerna i zawiera odniesienia do najnowszych doniesień literaturowych, co potwierdza doskonałą orientację Doktoranta w bieżącym stanie badań. Nieliczne, drobne uchybienia edytorskie czy stylistyczne, nieuniknione w tak obszernym opracowaniu, w żaden sposób nie umniejszają bardzo wysokiej wartości merytorycznej i formalnej rozprawy.

Część merytoryczna rozprawy, stanowiąca jej trzon, prezentuje dwa ambitne i zakończone pełnym sukcesem projekty badawcze. Każdy z nich charakteryzuje się oryginalnością koncepcji, dogłębną analizą mechanistyczną oraz szerokim zakresem aplikacyjnym. Pierwszy projekt badawczy dotyczy fundamentalnego zagadnienia w syntezie organicznej, jakim jest kontrolowane odwrócenie naturalnej polaryzacji i reaktywności substratu, znane jako *umpolung*. W przypadku cyklopropanów donorowo-akceptorowych (DACs), silna polaryzacja wiązania C-C sprawia, że atom węgla podstawiony grupą

donorową ma charakter elektrofilowy i reaguje z nukleofilami. Celem Doktoranta było opracowanie strategii, która pozwoliłaby na przyłączenie do tego centrum elektrofila, co wymagało odwrócenia jego charakteru chemicznego na nukleofilowy. Zaproponowane rozwiązanie, polegające na wykorzystaniu katalizy kobalaminowej do generowania rodnika w warunkach redukujących, jest niezwykle ciekawe i stanowi cenne uzupełnienie dla klasycznych metod opartych na kwasach Lewisa czy nowszych strategii fotoredoks. Zaproponowany mechanizm jest wiarygodny i dobrze osadzony w literaturze dotyczącej chemii kobalaminy. Zakłada on redukcję centrum kobaltowego do wysoce nukleofilowej formy Co(I), która atakuje elektrofilowe centrum DAC, prowadząc do otwarcia pierścienia i utworzenia wiązania Co-C. Następca, indukowana termicznie lub fotochemicznie homoliza tego wiązania generuje kluczowe, nukleofilowe indywiduum pośrednie – rodnik alkilowy, który ulega addycji do akceptorów Michaela. Szczególnie wnikliwa i warta podkreślenia jest analiza wpływu struktury katalizatora na przebieg reakcji. Doktorant zaobserwował, że dla niektórych, bardziej wymagających akceptorów Michaela, heptametylokobyrynian (HME) jest znacznie skuteczniejszym katalizatorem niż natywna witamina B₁₂. Ta obserwacja ma głębokie implikacje mechanistyczne. Różnica strukturalna między tymi dwoma związkami sprowadza się do obecności w witaminie B₁₂ pętli dimetylobenzimidazolowej, która pełni funkcję wewnętrznego, aksjalnego liganda dla centrum kobaltowego. HME jest tej pętli pozbawiony. Brak tego wewnętrznego liganda w HME prawdopodobnie czyni centrum kobaltowe bardziej dostępnym sterycznie i/lub modyfikuje jego właściwości elektronowe, takie jak potencjał redoks pary Co(II)/Co(I) czy nukleofilowość formy Co(I). W konsekwencji, w przypadku HME, kinetyka kluczowego etapu ataku na cyklopropan może być na tyle przyspieszona, że skutecznie konkuruje z niepożądaną redukcją akceptora Michaela, która dominuje w przypadku mniej aktywnej natywnej witaminy B₁₂. Ta subtelna zależność struktura-reaktywność, wykraczająca poza samo centrum aktywne, jest dowodem zrozumienia przez Doktoranta złożoności układu katalitycznego i otwiera drogę do racjonalnego projektowania nowych, inspirowanych witaminą B₁₂ katalizatorów. Opracowana metoda została z powodzeniem zastosowana do syntezy szerokiej gamy produktów, co potwierdza jej użyteczność syntetyczną.

Drugi projekt badawczy stanowi rozwiązanie jednego z klasycznych, podręcznikowych problemów chemii organicznej. Diazowanie pierwszorzędowych amin alifatycznych, w przeciwieństwie do ich aromatycznych analogów, było dotychczas uznawane za reakcję syntetycznie bezużyteczną. Powstający w jej wyniku niestabilizowany karbokation ulegał natychmiastowym i niekontrolowanym reakcjom ubocznym – eliminacji, przegrupowaniom oraz substytucji z udziałem dowolnego nukleofila obecnego w mieszaninie, prowadząc do złożonych i trudnych do rozdzielania mieszanin produktów.

Przełomowe podejście zaproponowane przez Pana mgr Durkę polega na wykorzystaniu 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanolu (HFIP) jako medium reakcyjnego. Sukces tej strategii wynika z unikalnej i synergicznej kombinacji właściwości tego rozpuszczalnika. Nie jest to jedynie kwestia jednego czynnika, ale złożonego współdziałania kilku cech, które łącznie tworzą środowisko pozwalające na "okiełznanie" wysoce reaktywnego karbokationu. Po pierwsze, wysoka zdolność HFIP do tworzenia wiązań wodorowych oraz duża moc jonizująca ułatwiają heterolityczny rozpad soli diazoniowej i stabilizują powstający karbokation oraz stan przejściowy prowadzący do jego utworzenia. Po drugie, wyjątkowo niska nukleofilowość HFIP zapobiega jego nieodwracalnej reakcji z kationem. Te dwa czynniki tworzą unikalne środowisko, w którym karbokation jest efektywnie solwatowany i stabilizowany, co hamuje kinetycznie niekorzystne procesy przegrupowania i eliminacji. Zgodnie z zaproponowanym przez Autora mechanizmem, tak ustabilizowany kation jest następnie odwracalnie wychwytywany przez cząsteczkę HFIP, tworząc nietrwały eter heksafluoroizopropylowy. Ten addukt, dzięki dużej labilności wiązania C-O, pełni rolę "rezerwuaru karbokationu", z którego w drugim, kontrolowanym etapie, pod wpływem dodanego kwasu, reaktywne indywiduum jest uwalniane w celu przeprowadzenia pożądanej transformacji, np. alkilowania Friedela-Craftsa. Zakres stosowalności opracowanej metody jest imponujący i świadczy o jej ogólnym charakterze. Z powodzeniem wykorzystano prekursory karbokationów pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych, substraty alifatyczne i benzytowe, a nawet tak wymagające związki jak aminokwasy. Metodologia pozwala nie tylko na tworzenie wiązań C-C, ale również na deaminatywne halogenowanie i karboksylowanie, co przekształca łatwo dostępne aminy w uniwersalne bloki budulcowe. Praktyczną użyteczność protokołu potwierdza udane przeskalowanie syntezy do skali wielogramowej oraz możliwość odzyskania cennego rozpuszczalnika. Praca ta stanowi eleganckie i definitywne rozwiązanie problemu, który przez dekady pozostawał w sferze fundamentalnych ograniczeń syntezy organicznej.

W podsumowaniu, rozprawa doktorska Pana mgr Jakuba Durki prezentuje dwa niezależne, znaczące osiągnięcia naukowe o dużym wpływie na rozwój syntetycznej chemii organicznej. Pierwszy projekt wprowadza nową koncepcję katalitycznego odwrócenia reaktywności, poszerzając arsenał narzędzi do funkcjonalizacji małych, naprężonych pierścieni. Drugi projekt rozwiązuje historyczne, fundamentalne wyzwanie, otwierając zupełnie nowe możliwości wykorzystania jednej z najważniejszych klas związków organicznych – amin – jako prekursorów karbokationów. Na podstawie przedstawionych wyników należy jednoznacznie stwierdzić, że Doktorant wykazał się kreatywnością naukową, głębokim zrozumieniem mechanizmów reakcji organicznych oraz biegłością w stosowaniu zaawansowanych technik eksperymentalnych. Umiejętność identyfikacji



ważnych, nierozwiązanych problemów oraz projektowania nieoczywistych, a zarazem eleganckich strategii ich rozwiązania, świadczy o jego pełnej dojrzałości naukowej. Wyniki uzyskane w ramach doktoratu, opublikowane w czasopismach o najwyższym światowym prestiżu, stanowią trwały i istotny wkład w rozwój wiedzy w dziedzinie nauk chemicznych.

Z obowiązku (i przywileju) recenzenta oraz z powodu własnej ciekawości badawczej, lektura artykułów składających się na rozprawę nasunęła mi kilka pytań:

1. W Pana pracy wykazano, że eter heksafluoroizopropylowy (**22**) jest stabilnym, izolowalnym produktem pośrednim, co silnie wspiera hipotezę 'rezerwuaru kowalencyjnego'. Chciałbym jednak prosić o głębszą analizę: na ile kluczową, a być może nawet warunkującą, rolę odgrywa poprzedzający jego powstanie etap – czyli kinetyczne 'zamrożenie' karbokationu w 'klatce solwatacyjnej' z HFIP, która hamuje konkurencyjne przegrupowania i eliminacje? Innymi słowy, czy uważa Pan, że samo powstanie eteru jest dowodem na mechanizm kowalencyjny, czy raczej konsekwencją wcześniejszej, dominującej stabilizacji solwatacyjnej, bez której eter nie mógłby powstać w tak czysty sposób?
2. W Pana badaniach kluczową obserwacją jest fakt, że heptametylokobyrynian (HME) jest skutecznym katalizatorem dla akceptorów Michaela, dla których natywna witamina B₁₂ jest całkowicie nieaktywna. Wskazuje to, że pętla nukleotydowa w B₁₂ nie tylko obniża reaktywność, ale wręcz uniemożliwia przebieg cyklu katalitycznego w tych trudniejszych przypadkach. Chciałbym prosić o Pana uargumentowaną hipotezę, który konkretny etap cyklu katalitycznego – czy jest to **(A)** kinetyka ataku nukleofilowego Co(I) na cyklopropan, czy **(B)** potencjał redoks pary Co(II)/Co(I), który staje się niewystarczający do redukcji w obecności konkurencyjnego akceptora Michaela – jest Pana zdaniem decydujący dla tej obserwacji "wszystko albo nic"? Jakie proste eksperymenty, np. z użyciem cyklicznej woltamperometrii w obecności różnych akceptorów, pozwoliłyby na weryfikację tej hipotezy?
3. Opracowana przez Pana metoda rodnikowego otwarcia cyklopropanów stanowi cenne uzupełnienie dla klasycznych metod jonowych. Chciałbym jednak zapytać o jej ortogonalność i granice. Proszę rozważyć dwa problematyczne modele substratów: **(A)** akceptor Michaela z dodatkową, łatwo redukowaną grupą funkcyjną, np. nitrową lub halogenkiem alkilowym, oraz **(B)** akceptor o dużej zawadzie sterycznej, np. z grupą *tert*-butylową w pozycji β. Który z tych dwóch przypadków stanowiłby, Pana zdaniem, większe wyzwanie dla opracowanego przez Pana systemu katalitycznego Zn/B₁₂ i dlaczego? Jakie modyfikacje, być może inspirowane literaturowymi metodami



generowania rodników w łagodniejszych warunkach (np. fotoredoks), można by zaproponować w celu rozwiązania tego problemu?

4. W Pana badaniach nad diazowaniem, dla prostych pierwszorzędowych amin alifatycznych (np. heksadecyloaminy) konieczna była modyfikacja procedury i zastosowanie kwasu octowego w pierwszym etapie w celu uzyskania użytecznych wydajności. Sugeruje to, że nawet w takim środowisku HFIP, bardzo reaktywne, niestabilizowane kationy pierwszorzędowe wciąż stanowią ogromne wyzwanie. Jakie, Pana zdaniem, mogą być przyczyny niepowodzenia tej „standardowej” procedury z HFIP w tym przypadku? Czy problemem jest zbyt wolne "uwięzienie" kationu przez HFIP w stosunku do szybkości eliminacji/przegrupowania, czy może labilność powstałego pierwszorzędowego eteru HFIP? Jakie dalsze modyfikacje warunków reakcji lub strategii można by zaproponować, aby rozszerzyć wysoką efektywność metody na tę najtrudniejszą klasę substratów?

Podsumowując, stwierdzam, że przyjęty cel pracy został w pełni zrealizowany. Recenzowaną dysertację charakteryzuje bardzo dobry warsztat syntetyczny spełniający wymagania współczesnej chemii organicznej. Realizacja opisanych w przedstawionej mi do oceny rozprawie doktorskiej badań doprowadziła do powstania wartościowych rezultatów. Opracowane metodologie syntetyczne posiadają istotne walory nowości naukowej i poszerzają arsenał metod syntezy organicznej. Badania te są na wysokim, światowym poziomie i w pełnym zakresie spełniają warunek oryginalności.

W mojej opinii rozprawa doktorska Pana mgr Jakuba Durki spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie Pana mgr Jakuba Durki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań, ich rzetelną realizację skutkującą interesującymi rozwiązaniami metodologicznymi oraz bogaty dorobek publikacyjny Doktoranta, Jego kreatywność w planowaniu zadań badawczych i rozwiązywaniu napotykaných problemów oraz wysoką jakość przygotowanej dysertacji zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pana mgr Jakuba Durki przez Radę Naukową Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk.