



# Politechnika Wroclawska

## Wydział Chemiczny

prof. dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska  
Wydział Chemiczny Politechniki Wroclawskiej  
Wybrzeże Wyspiańskiego 27  
50 370 Wrocław  
tel. 71 320 2410  
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl

Wrocław, 4 stycznia 2024 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Joanny Turkowskiej  
zatytułowanej „Wykorzystanie nietypowych prekursorów rodników w reakcjach z elektrofilami”,  
wykonanej w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie**

Węglowodory alicykliczne o małych pierścieniach wykazujących silne naprężenie, jak cyklopropan i cyklobutan, w ostatnich latach cieszą się dużym zainteresowaniem jako motywy strukturalne związków testowanych jako leki oraz już wprowadzonych w celach terapeutycznych (np. efawirenz, mitapiwat, telaprewir, boceprewir czy nalbufina). Wprowadzanie odpowiednich fragmentów do struktury cząsteczki, często w sposób stereoselektywny, stanowi interesujące wyzwanie syntetyczne. Jedną z dróg pozwalających na osiągnięcie tego celu może być wykorzystanie reakcji z udziałem rodników generowanych z naprężonych związków bicyklicznych. Takie właśnie procesy, a także funkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów oparta na wytwarzaniu aktywnych form rodnikowych są głównym motywem rozprawy doktorskiej mgr Joanny Turkowskiej. Stanowi ona zarazem kontynuację i twórcze rozwinięcie badań prowadzonych w zespole kierowanym przez promotora pracy, prof. dr hab. Dorotę Gryko z Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, dotyczących katalitycznych zastosowań pochodnych kobalaminy, wykorzystywanej również w opisywanych przekształceniach.

Przedstawiona do recenzji dysertacja ma formę jednolitego dokumentu o objętości 181 stron i standardowej konstrukcji: rozpoczyna go przedstawienie założeń i celu pracy, po którym następują wstęp literaturowy, prezentacja wyników własnych badań, część eksperymentalna oraz spis cytowanej literatury.

Po krótkim wprowadzeniu Doktorantka opisuje w syntetyczny sposób swoje plany badawcze: zamierzała wykorzystać nietypowe prekursory rodników, przede wszystkim naprężone układy o małych pierścieniach, w reakcjach z elektrofilami. Biorąc pod uwagę doświadczenie grupy badawczej w eksploracji różnych układów w analogicznych przekształceniach, katalizowanych witaminą B<sub>12</sub>, można było oczekiwać, że tak postawiony cel miał szanse na realizację.

Przegląd literatury poświęciła Autorka w całości małym naprężonym związkom mono- i bicyklicznym. Wybór należy uznać za trafny, to właśnie te substraty są wyróżnikiem tematyki poruszanej w rozprawie. Autorka opisuje historię ich otrzymania, strukturę molekularną i elektronową, a przede wszystkim reakcje – z nukleofilami, elektrofilami, reakcje rodnikowe oraz procesy cykloaddycji. Wstęp napisany jest w sposób kompetentny i stanowi dobre wprowadzenie do dalszej części rozprawy. Wskazuje też na dobrą orientację

Autorki w opisywanej tematyce. Pewien niedosyt pozostawia kwestia niejasnej stereoselektywności części opisywanych przekształceń (zapewne wynikający z faktu, że pominięto to zagadnienie w pracach oryginalnych). Na przykład dla reakcji zilustrowanych Schematami 16, 23, 27, 29, 45 można by oczekiwać określenia nadmiaru diastereomerycznego. Wyjątkowo na Schemacie 20 podany jest stosunek ilości diastereomerów, nie jest natomiast jasne, którego z nich dotyczy nadmiar enancjomeryczny. Warto było też pokazać strukturę chiralnego katalizatora używanego w reakcji opisanej Schematem 29.

Dodałabym jeszcze, że kąt wygięcia pierścienia cyklobutanu nie jest precyzyjnie określony na rys. 2. Na stronie 24 wyrażenie określające potencjał Buckinghama powinno mieć postać  $V = Ae^{-Br} - C/r^6$ . Zabrakło też komentarza do punktu e ze strony 23 – zmian energii wynikających z rehybrydyzacji. To jednak kwestie pomniejsze, nie wpływające na ogólną pozytywną ocenę wstępu.

Zasadnicza część rozprawy, czyli opis badań własnych, podzielona została na trzy części. Pierwsze dwie, obszerniejsze i oparte na materiale dwóch publikacji współautorstwa Doktorantki, dotyczą skutecznych metod generowania rodników z naprężonych układów bicyklicznych (pochodnych bicyklo[1.1.0]butanu i bicyklo[2.1.0]pentanu) i ich sprzęgania z jodkami aryłowymi (3.2) oraz donorowo-akceptorowych cyklopropanów z ubogimi w elektrony alkenami (3.3). W obu przypadkach najpierw sprawdzona została reakcja modelowa, a w eksperymentach kontrolnych Doktorantka potwierdziła niezbędność poszczególnych składników układu katalitycznego (w tym witaminy B<sub>12</sub>). W kolejnych etapach badań zoptymalizowała poszczególne parametry, takie jak proporcje i stężenia substratów, ilość katalizatorów, rozpuszczalnik. Następnie określiła zakres stosowalności tak opracowanej reakcji dla różnorodnych substratów (w tym pochodnych związków o znanej aktywności biologicznej). Uzyskane dane pozwoliły na zaproponowanie mechanizmu procesu katalitycznego, który został potwierdzony w kontrolnych eksperymentach. W części 3.4 mgr Joanna Turkowska opisała próby wykorzystania aldehydów aktywowanych benzotiazoliną jako prekursorów rodników, które poddawała reakcji z alkenami. W tym przypadku liczne próby optymalizacji nie dały zadowalających wyników, wydajność nie przekroczyła 10%. Być może dalsze badania prowadzone w grupie prof. Doroty Gryko pozwolą na rozwinięcie tej metodologii.

Część poświęcona własnym osiągnięciom autorki napisana jest w jasny sposób, pokazując podejście do planowania eksperymentów, ich realizację oraz analizę uzyskanych wyników. Autorka wyciąga właściwe wnioski, odpowiednio modyfikując warunki reakcji. Uzyskane wyniki są interesujące; czy znajdą szersze zastosowanie praktyczne – to pokaże czas. Na pewno istotnym ograniczeniem zastosowań procedury opisanej w części 3.2. jest dostępność substratów – jak wskazuje opis w Części eksperymentalnej, bicyklobutany otrzymywane są w 6-etapowej syntezie...

Zauważyłam drobne niezgodności między wartościami podanymi w tabelach. W Tabeli 5 wydajność w pierwszym wierszu powinna chyba wynosić 80%? Podobnie wartość 65% w drugim wierszu Tabeli 13 nie odpowiada tej z trzeciego wiersza Tabeli 11 (63%).

Część eksperymentalna liczy 57 stron i zawiera opisy procedur syntetycznych użytych do otrzymania części substratów (układów bicyklicznych i jodków arylowych), a przede wszystkim – produktów sprzęgania. Autorka podała szczegóły pozwalające na odtworzenie syntez, choć niejasne jest dla mnie określenie ilości dodanego rozpuszczalnika Np. w procedurach D i E pojawia się sformułowanie: „Następnie dodano MeOH (c = 1 M)” – skoro określone są liczby moli substratów, można by też podać, jaka powinna być objętość mieszaniny reakcyjnej (nawiasem mówiąc, wcześniej w tekście rozprawy podane jest stężenie 0,1 M). Nowo otrzymane połączenia zostały dokładnie scharakteryzowane przy pomocy spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, a w przypadku związków zawierających fluor również <sup>19</sup>F NMR), wysokorozdzielczej spektrometrii mas, dla większości związków została również wykonana analiza elementarna. W przypadkach, gdy Autorka rozdzieliła diastereomery, podaje odrębnie ich temperatury topnienia oraz charakterystykę NMR i moim zdaniem powinno to też dotyczyć pozostałych analiz. Dla jednego z produktów (**242B**) wykonany został pomiar rentgenograficzny. Do rozprawy nie zostały co prawda załączone

widma NMR otrzymanych produktów, jednak można je znaleźć w obszernych materiałach uzupełniających do opublikowanych prac.

Całość kończy bardzo skrupulatne zestawienie 149 cytowanych publikacji (właściwie 148, bo odnośniki 51 i 56 wydają się tożsame). Nie brak przywołań pionierskich prac, choćby Perkina, jednak blisko 100 artykułów z listy ukazało się w XXI wieku, co wskazuje na aktualność poruszanej tematyki i jej intensywny rozwój w ostatnich latach.

Oceniając formalną stronę pracy, pragnę zwrócić uwagę na jej barwny, bogaty język, zwłaszcza w częściach mniej „technicznych”, który sprawia, że tekst czyta się z przyjemnością. Wywód prowadzony jest w sposób logiczny i zrozumiały. Autorka nieźle radzi sobie z interpunkcją (choć brakowało mi przecinków przed „by” oraz „jak i”). Mam jedynie drobne uwagi w kwestii nazewnictwa. Atomy węgla określane jako „pomostowe” zwyczajowo nazywane były zwykle „przyczółkowymi”. Na stronie 18 pojawia się zarówno kwas 1,3-dikarboksylocyklobutyłowy, jak i cyklobutylokarboksylowy, (w schemacie karboksyllocyklobutyłowy), warto byłoby zdecydować się na jeden sposób tworzenia nazwy (wg mnie – kwas cyklobutanokarboksylowy i cyklobutano-1,3-dikarboksylowy). Bardzo nieliczne są niezręczne sformułowania, takie jak „(...) analiza strukturalna tego produktu była błędna i w rzeczywistości nie zawierała ona pierścienia cyklobutanu (...)” (str. 18) czy „(...) w chemii naprężonych cykloalkanów wciąż pozostają białe karty wymagające głębszego zbadania.” (str. 75, białe karty się raczej zapełnia niż bada).

Elementy graficzne, głównie rysunki przedstawiające otrzymywane związki oraz schematy reakcji są czytelne i dobrze ilustrują tekst. Podobało mi się wyodrębnienie w nich części „mechanizm” oraz „przykładowe produkty”, a także użycie koloru, pokazujące pochodzenie poszczególnych fragmentów strukturalnych produktów. Zabrakło może konsekwencji w sposobie wyeksponowania tworzącego się wiązania, zdecydowanie lepiej wygląda to we wstępie (czerwony kolor) – używana dalej pogrubiona linia jest nieco myląca, ponieważ służy ona zwykle do wskazania stereochemii (a reakcja zachodzi z reguły przy centrum stereogenicznym). Niektóre schematy są powtarzane, zapewne chodzi o to, żeby nie odsyłać czytelnika do poprzednich stron (np. na str. 94-95 trzykrotnie pojawia się ta sama reakcja).

Najistotniejsze pytania i uwagi, jakie nasunęły mi się podczas lektury rozprawy, zebrałam w punktach. Ponieważ sama zajmuję się syntezą stereoselektywną, najwięcej uwagi poświęciłam aspektom stereochemicznym.

1. Procedury wykorzystujące naprężone układy bicykliczne byłyby jeszcze bardziej użyteczne, gdyby prowadziły w sposób selektywny do jednego spośród stereoizomerycznych produktów. W optymalizacji określany był wpływ różnych czynników na wydajność reakcji, w tabelach nie są natomiast uwidocznione ewentualne zmiany stosunku ilościowego diastereomerów. Czy z doświadczenia Doktorantki wynika, jakie czynniki sprzyjają poprawie diastereoselektywności procesu?

2. Widząc strukturę pochodnych witaminy B<sub>12</sub>, stosowanych w procedurach katalitycznych, zawsze zastanawiam się nad możliwością indukcji asymetrycznej wywołanej obecnością takiego chiralnego, czystego enancjomerycznie katalizatora. Produkty reakcji opisanej w rozdziale 3.3. są chiralne, czy są racemiczne? Jak wygląda sytuacja w przypadku zastosowania nieracemicznego substratu **157** czy **43**?

3. Na stronie 87 czytamy: „Analiza krystalograficzna izomeru trans produktu **242** oraz analiza dwuwymiarowych widm NMR obu izomerów produktu **239** pozwoliły jednoznacznie określić zawartość izomerów we wszystkich pozostałych produktach.” Czy Autorka mogłaby rozszerzyć tę informację? Czy na przykład jakieś charakterystyczne cechy widm NMR produktów pozwalały na identyfikację izomerów?

4. Na stronie 97 Doktorantka pisze „Optymalizacja warunków reakcji wykazała, że do wydajnego zredukowania witaminy B12 (**231a**) i efektywnego przeprowadzenia reakcji wystarczają tak niewielkie ilości Zn i NH<sub>4</sub>Cl jak odpowiednio 3 i 1,5 ekwiwalenta w stosunku do DAC **157**.” Warto jednak zauważyć, że w stosunku do kobalaminy stanowi to odpowiednio 50- i 25-krotny nadmiar.

5. Na tej samej stronie czytamy także o pozytywnym wpływie dodatku „niewielkiej ilości wody” na wydajność procesu. Pół milimola wody to w istocie niewiele w stosunku do ilości metanolu (niepodanej zresztą w Tabeli 12), ale to tyle, ile substratu **278** i 5 razy więcej niż **157**. Zastanawiam się, czy mniejsza ilość nie byłaby jeszcze korzystniejsza – czy to zostało sprawdzone?

6. Parametrami niepodlegającymi optymalizacji w procedurach opisanych w rozdziałach 3.2 i 3.3 wydają się temperatura (pokojowa, choć z opisu i zdjęć aparatury nie widać, czy była ona kontrolowana) oraz czas trwania reakcji (16/18 godzin). Z drugiej strony, w opisie procedury B czytamy, że naświetlanie trwało od 4 do 16 godzin, a postęp był monitorowany przez TLC lub GC. Jak było w istocie, czy podane w tabelach wydajności dotyczą całkowitej konwersji substratu limitującego?

7. Zdanie ze strony 95: „Takie działanie jednocześnie ogranicza zachodzenie reakcji ubocznych otwarcia i redukcji pierścienia prowadzące do produktu **280** oraz reakcji dimeryzacji rodnika, w której powstaje produkt **281**.” skłania mnie do zapytania, czy te produkty były obserwowane nie tylko w warunkach opisanych w Tabeli 8?

Przedstawione powyżej uwagi i pytania nie umniejszają wysokiej w mojej ocenie wartości rozprawy, a wynikają głównie z pobudzonej przez jej lekturę ciekawości naukowej. Wiadomo, że badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej mają ograniczone ramy czasowe i nie sposób przetestować wszystkich otwierających się możliwości – a one tworzą się zwłaszcza wtedy, gdy udaje się uzyskać pozytywny wynik w mało eksplorowanej dziedzinie. Tak właśnie jest w przypadku mgr Joanny Turkowskiej, której niewątpliwe zdolności oraz pracowitość zaowocowały znaczącym poszerzeniem wiedzy zarówno na temat reakcji naprężonych układów bicyklicznych oraz donorowo-akceptorowych cyklopropanów, jak i możliwych zastosowań pochodnych witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora procesów fotoredoksowych. Doktorantka otrzymała i scharakteryzowała ponad 70 nieopisanych wcześniej związków chemicznych. Z tekstu pracy doktorskiej wynika jednoznacznie, że mgr Joanna Turkowska ma ugruntowaną wiedzę z zakresu chemii organicznej, katalizy i spektroskopii oraz opanowała stosowane w tych dziedzinach procedury eksperymentalne i techniki analityczne.

Materiał eksperymentalny rozprawy został opublikowany w dwóch artykułach, które ukazały się w bardzo dobrych czasopismach: *Journal of the American Chemical Society* (przekształcenia bicyklobutanów, również w reakcji Giesego) oraz *Chemical Communications* (donorowo-akceptorowe cyklopropany), natomiast w pracy przeglądowej (również w *Chem. Commun.*) przedstawione są zagadnienia poruszane we wstępie pracy doktorskiej (syntetyczne zastosowania układów naprężonych). Mgr Joanna Turkowska jest ponadto współautorką czterech publikacji w czasopismach wydawanych przez ACS i NAS o wysokich współczynnikach wpływu. Wyniki swoich badań Doktorantka prezentowała na pięciu konferencjach międzynarodowych w formie prezentacji ustnych i posterów. Badania realizowała w ramach grantów NCN, którymi kierowała: PRELUDIUM (2020-2022) i ETIUDA (2020-2021). Są to świetne osiągnięcia uzyskane już na tak wczesnym etapie kariery naukowej.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona praca doktorska spełnia wszystkie określone przepisami oraz zwyczajowe wymagania stawiane opracowaniom tego rodzaju. Wnoszę zatem o dopuszczenie mgr Joanny Turkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy rozprawy, wnoszę o jej wyróżnienie.

E. Wójcieszko