



Łódź, 12 grudnia 2023r.

Dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ
Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
ul. Tamka 12, 92-403 Łódź
Tel (+48)(42) 635 57 66

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Joanny Turkowskiej
pt. „Wykorzystanie nietypowych prekursorów rodników w reakcjach
z elektrofilami”**

Jeden z głównych celów nowoczesnej syntezy organicznej skupia się wokół opracowywania skutecznych metod syntezy połączeń nietypowych i/lub trudno dostępnych w oparciu o standardowe procedury, jak również pogłębionych badań mechanistycznych umożliwiających lepsze zrozumienie studiowanych procesów. W ten nurt wpisuje się tematyka rozprawy doktorskiej Pani mgr Joanny Turkowskiej pt. „Wykorzystanie nietypowych prekursorów rodników w reakcjach z elektrofilami”, w której motywem przewodnim są generowane *in situ* rodniki alkilowe stanowiące kluczowe związki przejściowe opracowywanych syntez, a uzyskiwane są z nieklasycznych źródeł takich jak naprężone mono- i bicykloalkany oraz związki karbonylowe. Badania zrealizowano pod opieką merytoryczną Pani prof. dr hab. Doroty Gryko, w Zespole XV Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie, uznanym i dobrze rozpoznawanym, przede wszystkim z badań realizowanych w obszarze fotokatalizy, chemii reaktywnych związków pośrednich oraz wykorzystania witaminy B12 i jej pochodnych w syntezie organicznej. Nie dziwi zatem fakt, że wspomniane obszary są mocno zaakcentowane w badaniach zrealizowanych w ramach przedłożonej pracy, w której Autorka m.in. opracowała syntezy wykorzystujące unikatowe katalityczne właściwości cyjanokobalaminy (i jej analogów, pochodnych kwasu kobyrinowego) w selektywnej addycji rodników (cyklo)alifatycznych do wybranych odczynników elektrofilowych.

Rozprawa przygotowana została w formie klasycznej dysertacji podzielonej na trzy główne rozdziały poprzedzone zwięzłym wprowadzeniem, w którym Autorka zdefiniowała założenia oraz najważniejsze cele pracy. I tak, aktualny stan wiedzy w obszarze dotyczącym tematyki rozprawy zebrano w ramach tzw. „wstępu literaturowego”, własne osiągnięcia badawcze przedyskutowano w „badaniach własnych”, a syntetyczny opis procedur ogólnych i danych doświadczalnych ułożono

w tzw. „części eksperymentalnej”. Całości zawartej w 181 stronicach standardowego wydruku komputerowego dopełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, informacje o dorobku publikacyjnym i innej aktywności naukowej Autorki, a także wykazy stosowanych skrótów oraz cytowanych prac innych autorów („bibliografia”).

W obszernym rozdziale 2. Autorka przedstawiła aktualny stan wiedzy na temat wybranych, wysoce reaktywnych układów mono- (donorowo-akceptorowe cyklopropany) oraz bicykloalkanów (propellan, bicyklobutan i bicyklo[2.1.0]pentan), jak również ich heteroatomowych analogów (azabicyklobutan). Ważnym punktem tej części pracy jest dogłębne wyjaśnienie nietypowej natury wiązań bananowych i pomostowych obecnych w w/w cykloalkanach, stanowiące bardzo dobre wprowadzenie do dalszej dyskusji o przyczynach ich wzmożonej reaktywności i praktycznych zastosowaniach w reakcjach napędzanych uwolnieniem naprężenia. Doktorantka z dużą wprawą przedyskutowała rezultaty innych Autorów obejmujące szerokie spektrum katalizowanych i niekatalizowanych reakcji addycji indukowanych atakiem odczynników nukleofilowych (ze szczególnym uwzględnieniem reakcji z wykorzystaniem *N*- oraz *C*-nukleofilii) lub elektrofilowych, a także formalnych cykloaddycji prowadzących do produktów cyklicznych. Wiele miejsca Doktorantka poświęciła na reakcje rodnikowe wskazując na zalety i ograniczenia tego typu koncepcji, przy czym w podsumowaniu podkreśliła deficyt metod przebiegających z odwróconą regioselektywnością. Pani Turkowska z dużą swobodą i zastosowaniem adekwatnej terminologii dyskutuje wyniki prac innych Autorów co sugeruje dobre rozpoznanie tematyki i odpowiednie przygotowanie merytoryczne do realizacji celów w ramach badań własnych skoncentrowanych na wykorzystaniu bicyklobutanu (BCB) i donorowo-akceptorowych cyklopropanów (DAC) w reakcjach z elektrofilami. Można przypuszczać, że jest to efekt cennego doświadczenia zebranego w okresie przygotowywania pracy przeglądowej *‘Strain release – an old tool for new transformations’* (*Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5718), w której Doktorantka jest pierwszym współautorem. Dobór prac oryginalnych i przeglądowych zacytowanych w dysertacji (ogółem 149 pozycji) uważam za właściwy. Z drugiej strony, treść tego rozdziału pozostawia pewien niedosyt w odniesieniu do trzeciego z głównych celów badań własnych tj. wykorzystania związków karbonylowych jako źródła rodników alkilowych. Więcej informacji na temat typowych źródeł rodników alkilowych oraz podobnych prac z użyciem związków karbonylowych, stanowiących inspirację do podjęcia tego wątku, znajdujemy w sekcji dotyczącej koncepcji badań podrozdziału 3.4. rozprawy (od str. 110).

Omówienie rezultatów badań własnych otwiera opis projektu dotyczącego wykorzystania wybranych naprężonych bicykloalkanów (BCB oraz bicyklo[2.1.0]pentanu) sfunkcjonalizowanych w pozycji węzłowej grupą EWG (SO₂R lub CN) jako źródła rodników cykloalifatycznych oraz aktywowanych jodków arylowych w roli odczynników elektrofilowych. Doktorantka założyła, że rodnik cykloalifatyczny generowany w reakcji addycji *‘supernukleofilowej’*, zredukowanej formy katalizatora kobaltowego (w tym przypadku stosowano HME) oraz następczego fotoindukowanego

homolitycznego rozpadu wiązania Co-C, powinien ulegać addycji do uprzednio aktywowanych jodków arylowych. Tę hipotezę, opartą na wcześniejszych obserwacjach Zespołu w których wykazano, że rodniki cyklobutyłowe dostępne w ten sposób można skutecznie wyłapać akceptorami Michaela, potwierdziła poprzez włączenie drugiego cyklu katalitycznego (niklowego), a zaproponowany mechanizm uprawdopodobniła trafnymi eksperymentami kontrolnymi. W wyniku optymalizacji uwzględniającej takie parametry jak stechiometria, stężenie reagentów, typ medium reakcyjnego, katalizatora i liganda dla cyklu niklowego, opracowała skuteczny, w pełni regioselektywny wariant reakcji otwierającej dogodny dostęp do wartościowej grupy 1,3-dipodstawionych pochodnych cykloalkanów. Autorka otrzymała serię kilkudziesięciu produktów, w tym pochodnych czterech wybranych związków biologicznie aktywnych (probenocydu, indometacyny, kwasu dehydrocholowego oraz antybiotyku z grupy fluorochinolonów), które poprawnie scharakteryzowała metodami spektroskopowymi, uzupełnionymi o wysokorozdzielczą spektrometrię mas, analizę elementarną, a w jednym przypadku strukturę dodatkowo potwierdziła wynikami pomiarów X-ray. Pomimo stosunkowo niskiej diastereoselektywności procesu ($dr \approx 3:2$), połączenie dwóch cykli katalitycznych stwarzające warunki dla wydajnej funkcjonalizacji reaktywnych bicykloalkanów na drodze rodnikowej, z użyciem łatwo dostępnych jodków arylowych, jest w mojej ocenie osiągnięciem znaczącym.

Analogiczną strategię generowania pośrednich rodników alifatycznych w warunkach katalizy kobaltem zastosowano wobec donorowo-akceptorowych cyklopropanów (DAC), przy czym jako komponent elektrofilowy testowano dwa wybrane akceptory Michaela (akrylan metylu oraz akrylonitryl). Co ciekawe, Autorka zaobserwowała, że kluczowe dla przebiegu reakcji rodniki można generować w łagodnych warunkach aktywacji termicznej (optymalnie w 30 °C), a uważna analiza wpływu pozostałych parametrów reakcji i struktury produktów ubocznych pozwoliła na wstępną optymalizację i sformułowanie prawdopodobnego mechanizmu studiowanej transformacji. Pożądane produkty izolowano z wydajnościami w zakresie 30-70%, z tendencją odwrotnie proporcjonalną do potencjału redukcji wyjściowego cyklopropanu.

W kolejnym wątku badań Doktorantka podjęła się ambitnego zadania opracowania metody generowania rodników alkilowych z aldehydów w warunkach fotokatalizy irydowej, w obecności 2-arylobenzotiazoliny jako aktywatora związku karbonylowego oraz wykorzystania ich w reakcji z elektronowo zubożonymi olefinami. Motywacją do podjęcia tych prób były wspomniane w tekście podrozdziału 3.4.1 prace Gaunta i Rovisa, jednakże, brakuje danych bibliograficznych obu tych publikacji w wykazie literatury cytowanej (prawdopodobnie Autorka inspirowała się doniesieniami z *Nature* **2018**, 561, 522 oraz *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 18310). Wstępne próby okiełznania zaprojektowanej reakcji uwzględniające stosunek użytych substratów, rodzaj rozpuszczalnika, struktury aldehydu, aminy oraz olefiny, pozwoliły na syntezę kilku docelowych produktów z umiarkowanym powodzeniem (do 10% wydajności). Pomimo, że nakład pracy Doktorantki włożony

w to zagadnienie nie dał (jak dotąd) wymiernych rezultatów w postaci publikacji naukowej, mając na uwadze zalety proponowanej drogi dojścia do tytułowych rodników alkilowych z użyciem aldehydów, dotychczasowe obserwacje zebrane przez mgr Turkowską powinny stanowić dobry punkt wyjścia w dalszych pracach Zespołu XV.

W trakcie lektury rozprawy napotkałem kilka drobnych usterek merytorycznych, techniczno-edycyjnych i niejasności, które z obowiązku recenzenta wymieniam poniżej:

(i) nazwa bicyklo[1.1.0]pentan jest niepoprawna; związki **14** (footnote na str. 30), **27** (str. 38) oraz **28** (str. 39) to pochodne bicyklo[1.1.1]pentanu;

(ii) w odnośniku [23] odwołującym się do pracy Wilsona i Goldhamera nt. chemii cyklobutanu brakuje danych bibliograficznych; zapewne Autorka miała na myśli publikację *J Chem. Educ.* **1963**, *40*, 505;

(iii) w przypadku podstawników oznaczonych na schematach literą *R*, zarówno ich liczbę jak i rodzaj Doktorantka zwykle oznaczała cyfrą umieszczoną w indeksie dolnym (choć w drugim przypadku powinien to być indeks górny). Tym błędem obarczonych jest wiele schematów w dysertacji; w kilku z nich przyjęta konwencja wyjątkowo utrudnia zrozumienie przekazu. Przykładowo na schemacie 38 (str. 58) w substracie **48** indeks '2' sugeruje typ podstawnika *R*, podczas gdy w przypadku produktu **128a**, ten sam indeks (chyba) odnosi się do liczby grup *R*;

(iv) we fragmencie dotyczącym reakcji cykloaddycji (str. 63-76) zanotowałem brak konsekwencji w opisie; Doktorantka dla analogicznych przekształceń stosuje zamiennie nawiasy kwadratowe i okrągłe {np. (3+2)-cykloaddycja vs. [3+2]-cykloaddycja}. Wydaje się, że zgodnie z zaleceniami IUPAC wobec formalnych cykloaddycji bezpieczniej jest stosować nawiasy okrągłe wskazujące na liczbę atomów uwikłanych w tworzenie nowego pierścienia (nawiasy kwadratowe służą do wskazania liczby elektronów biorących udział w tworzeniu pierścienia);

(v) w kilku miejscach pracy Kandydatka posługuje się pojęciem trójwymiarowości cząsteczki (str. 29, 78, 88) odwołując się do metaanalizy z pracy Lovering et al., *J Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752. Czy frakcję atomów węgla sp^3 rzeczywiście można traktować jako miarę trójwymiarowości?

(vi) modelowa reakcja BCB **141** z 4-jodotoluenem przedstawiona jest na Schemacie 60, a nie jak podano w tekście, na Schemacie 58 (ostatni wers na str. 81).

Podsumowując, szczegółowe opracowanie literatury przedmiotu w rozdziale 2. dysertacji potwierdza wysoką ogólną wiedzę Doktorantki w dyscyplinie nauki chemiczne, a materiał badawczy przedyskutowany w rozdziale 3. jest nowatorski, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i otwiera nowe możliwości w zakresie zastosowania bicyklobutanu oraz donorowo-akceptorowych cyklopropanów w syntezie nowych materiałów, z dużą szansą na uzyskanie związków bioaktywnych do zastosowań farmakologicznych i/lub agrochemicznych. Wykorzystując unikatowe cechy katalizatorów kobaltowych, Kandydatka opracowała dwie wydajne metody regioselektywnej

funkcjonalizacji generowanych *in situ* rodników pochodnych małych naprężonych mono- i bicykloalkanów w reakcjach z elektrofilami, w wariacie odwróconej polarności. Ponadto, dostarczyła wartościowych danych do wykorzystania w dalszych pracach Zespołu ukierunkowanych na opracowanie ogólnej metody generowania rodników alkilowych z aldehydów. Znacząca liczba otrzymanych nowych związków organicznych świadczy o pracowitości Doktorantki, a dodatkowe eksperymenty kontrolne oraz optymalizacyjne, jak również racjonalna interpretacja rezultatów uzyskanych w poszczególnych próbach wskazują, że Kandydatka jest chemiczką świadomą, cierpliwą i wnikliwą. Dane eksperymentalne zebrane w rozdziale 4. zostały uzyskane w sposób niebudzący wątpliwości merytorycznych, zgodnie ze standardami przyjętymi w obszarze syntezy organicznej. Struktury produktów potwierdzono adekwatnymi pomiarami spektroskopowymi, które poprawnie zinterpretowano, a czystość analityczną próbek udokumentowano analizą spaleniwą. Te fakty pozwalają stwierdzić, że dysertacja Pani mgr Joanny Turkowskiej spełnia wszelkie wymagania ustawowe (art. 187 ustawy) stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym, **rekomenduję Radzie Naukowej IChO PAN dopuszczenie Kandydatki do stopnia naukowego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Celem pracy badawczej jest rozwiązanie istotnego problemu naukowego, a następnie upublicznienie tego osiągnięcia np. w formie doniesienia konferencyjnego lub najlepiej publikacji w renomowanym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Rezultaty aktywności naukowej Pani mgr Joanny Turkowskiej zostały podsumowane w postaci wspomnianej wcześniej pracy przeglądowej oraz dwóch publikacji oryginalnych (*J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 5355 i *Chem. Commun.*, **2022**, *58*, 509). Ponadto, Doktorantka jest współautorką czterech innych publikacji, z których trzy mocno korelują z przedmiotem rozprawy. Kandydatka uczestniczyła w realizacji dwóch grantów Narodowego Centrum Nauki (Preludium 17 i Etiuda 8) i aktywnie promowała uzyskane wyniki na pięciu konferencjach międzynarodowych, dwukrotnie wygłaszając komunikaty ustne. Co więcej, uzyskane wyniki silnie rezonują w międzynarodowym środowisku naukowym o czym świadczy wyjątkowo wysoka liczba cytowań niezależnych dla prac stanowiących podstawę rozprawy; jest to 58 oraz 56 cytowań w przypadku prac z roku 2020 (odpowiednio, *JACS* i *Chem. Commun.*) oraz 4 cytowania dla najnowszej publikacji (*Chem. Commun.* 2022). Biorąc pod uwagę wspomniane osiągnięcia, wysoki poziom naukowy, językowy oraz ogólną estetykę wykonania dysertacji uważam, że **praca zasługuje na wyróżnienie**, o co wnioskuję do Rady Naukowej IChO PAN.

