



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki  
Uniwersytet Warszawski  
Wydział Chemii

Warszawa, 24 maja 2022

## Recenzja

### **rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Potrzásaj, zatytułowanej „Kataliza witaminą B<sub>12</sub> - generowanie rodników alkilowych i acylowych”**

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Aleksandry Potrzásaj wykonana została w Instytucie Chemii Organicznej w Warszawie, w prestiżowej grupie badawczej Prof. dr hab. Doroty Gryko. Wiodącym celem dysertacji były studia nad rodnikowymi reakcjami katalizowanymi jonami kobaltu zawartymi w cząsteczce witaminy B<sub>12</sub>, a w szczególności rozszerzenie grupy prekursorów rodników użytecznych w katalizie tego typu. Jest to dziedzina wpisująca się w nowoczesny kierunek badań nad efektywną katalizą jonami metali przejściowych bloku 3d, co stanowi atrakcyjną alternatywę dla metod katalitycznych opartych o droższe i bardziej toksyczne metale okresu piątego i szóstego, znacząco poszerzając dostępny zestaw narzędzi stosowanych w syntezie organicznej.

Rozprawie nadano nowoczesny układ treści i jest ona w istocie zestawem opublikowanych prac naukowych wraz z informacjami dodatkowymi (Supplementary Information), poprzedzonym komentarzem, na który składają się między innymi podrozdziały poświęcone omówieniu celu i założeń pracy, wstępowi literaturowemu i obszernej dyskusji badań własnych. W całości dzieło to zamieszczono na 387 stronach, szczęśliwie przedłożonych do recenzji w formie elektronicznej.

Interesująco i kompetentnie napisany Wstęp Literaturowy omawia najważniejsze zastosowania witaminy B<sub>12</sub> i jej pochodnych do różnorodnych procesów syntetycznych, w których istotnym elementem jest generowanie rodników alkilowych i ich dalsze transformacje. Słusznie wspomniano o istotnej zależności pomiędzy stopniem utlenienia kobaltu a aktywnością chemiczną i katalityczną kompleksów, a także o możliwości ich modyfikacji syntetycznej w celu pozyskania katalizatorów o oczekiwanej lipofilowości, umożliwiającej prowadzenie procesu w rozpuszczalnikach niewodnych. Doktorantka omawia następnie szereg przykładów zastosowania katalitycznego pochodnych witaminy B<sub>12</sub>, rozpoczynając dyskusję od reakcji dehalogenacji, ilustrując temat kilkoma trafnie dobranymi przykładami, w tym monodehalogenacji di(chlorofenylo)trichloroetanu (DDT), cennego insektycydu, który uratował życie wielu milionów ludzi, a który Autorka zgodnie z zasadami współczesnej poprawności politycznej, nazywa

niebezpiecznym i toksycznym (str. 22). W kolejnych fragmentach Wstępu Literaturowego omówione zostały wspomagane pochodnymi kobalaminy rodnikowe reakcje dimeryzacji halogenków i alkenów. Za najbardziej przydatne z syntetycznego punktu widzenia słusznie uznano procesy sprzęgań krzyżowych, umożliwiające addycję halogenku lub pseudohalogenku do alkenu, albo powodujące alkilowanie alkenów i alkinów. Równie interesujące były też wspomniane w dysertacji udane reakcje perfluoroalkilowania arenów, a także obszerny zestaw nowych reakcji wykorzystujących generowanie rodników acylowych katalizowane witaminą B<sub>12</sub>. Szczególnie ten ostatni proces ma istotne znaczenie w syntetycznej chemii organicznej, gdyż umożliwia bezpośrednie acylowanie zaktywowanych alkenów i arenów. Z uwagi na fakt, iż dziedzina ta jest reprezentowana w literaturze jedynie w kilku przypadkach, całkowicie uzasadnioną była zatem idea podjęcia przez Autorkę samodzielnych studiów, których wysoce pozytywne rezultaty zostały następnie omówione w rozdziale poświęconym badaniom własnym Doktorantki.

Omówienie własnych osiągnięć rozpoczyna jednak Autorka od opisu rezultatów zgromadzonych podczas badań nad regioselektywnym otwieraniem epoksydów, katalizowanym przez witaminę B<sub>12</sub>. Inspiracją do podjęcia badań były wyniki prac zespołu macierzystego Doktorantki, dowodzące możliwości generowania rodników z naprężonych bicyklobutanów. Wstępne rezultaty otwierania tlenku styrenu katalizowane jonami kobaltu potwierdziły decydujący wpływ witaminy B<sub>12</sub> na regioselektywność procesu, będąc przez to dowodem trafnie postawionej tezy badawczej. Obliczenia kwantowo-chemiczne metodą DFT pozwoliły na teoretyczne potwierdzenie proponowanego mechanizmu procesu. Na podstawie tych wyników Autorka dokonała optymalizacji chemicznej reakcji, badając także jej zakres stosowalności substratowej i tolerancję grup funkcyjnych, finalnie publikując je w prestiżowym czasopiśmie (*J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, 25, 9368–9376). Warto odnotować, iż praca została wyróżniona w tym periodyku okładką, co ilustruje ponadprzeciętną wartość naukową tego fragmentu badań. Pomimo krótkiego czasu, który upłynął od publikacji, pracę cytowano już 6 razy. Rozszerzeniem powyższych badań były studia nad reakcjami otwarcia pierścieni oksetanowych, które jako także naprężone, mogą podlegać analogicznym procesom, jak oksetany. Istotnie, takie zachowanie zostało zaobserwowane, co więcej powiodły się próby takiego dobrania warunków reakcji, że proces otwarcia przebiegał tym razem od strony bardziej zatłoczonej sterycznie. Zakres stosowalności syntetycznej tego procesu został znacząco wzbogacony przez połączenie regioselektywnego otwierania oksetanów z ich następczą addycją do alkenów ubogich w elektrony. Bardzo staranna i pracowita optymalizacja tej transformacji pozwoliła na uzyskanie bardzo dobrych wydajności i selektywności produktów. Zakres stosowalności został zilustrowany wieloma przykładami. Te interesujące rezultaty stały się podstawą publikacji w bardzo dobrym

czasopiśmie (*Org. Lett.*, **2022**, 24 (13) , pp.2469-2473). Doktorantka podjęła się też realizacji ambitnego zadania w postaci zastosowania kobalaminy w jednoczesnym generowaniu rodników alkilowych i acylowych z tego samego substratu w celu dokonania ich połączenia z zaktywowanymi alkenami. Tutaj również staranna optymalizacja warunków reakcji, poszerzona o określenie zakresu stosowalności metody i eleganckie studia mechanistyczne, pozwoliła na podsumowanie otrzymanych wyników w formie publikacji w dobrym czasopiśmie (*Eur. J. Org. Chem* , **2020**, 1567 – 1571).

Znaczącym objętościowo fragmentem rozprawy są kopie wymienionych wyżej prac oryginalnych wraz z kompletem uzupełniających danych dodatkowych (szczegóły eksperymentalne, szczegółowe dane widmowe, etc.).

W sumie recenzowana rozprawa stanowi, w moim przekonaniu, przykład doskonale zaplanowanego celu badawczego i jego eleganckiej oraz efektywnej realizacji. Tekst tzw. przewodnika po pracy doktorskiej napisany jest przejrzysto i klarownie, nienagannym językiem naukowym, a staranna szata graficzna czyni go przyjaznym w odbiorze. Nie znalazłem też w dysertacji uchybień merytorycznych czy edytorskich.

Podsumowując wszystko, co zostało wyżej powiedziane stwierdzam, że Pani mgr Aleksandra Potrząsaj zgromadziła wartościowy dorobek naukowy, wnoszący istotny wkład do chemii syntetycznej i katalizy realizowanej przez kompleksy korynowe kobaltu. Materiał zaś, przedstawiony jako rozprawa doktorska wypełnia z naddatkiem wszelkie kryteria formalne jakościowe i ilościowe stawiane tego rodzaju rozprawom i w szczególności odpowiadają wymaganiom określonym w art. 179 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. poz. 1669).

Dlatego też z pełnym przekonaniem przedkładam Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie wniosek o dopuszczenie mgr Aleksandry Potrząsaj do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę ponadprzeciętną wartość naukową zaprezentowanych wyników, a w szczególności studia nad regioselektywnym otwieraniem epoksydów, katalizowanym przez witaminę B<sub>12</sub>, oraz opracowanie metodyki generowania i wykorzystania syntetycznych rodników alkilowych i acylowych z tego samego substratu, stawiam wniosek o wyróżnienie rozprawy, o ile inne warunki formalne to umożliwiają.

Zbigniew Czarnocki