



Uniwersytet Łódzki,
Katedra Chemii Organicznej & Stosowanej
Tamka 12, PL-91-403 Łódź
Tel. (48)(42) 635-57-61; Fax: (48) (42) 665-51-62
e-mail: gmloston@uni.lodz.pl

prof. dr hab. Grzegorz Mloston

Łódź, 22 maja 2018 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ, ZATYTUŁOWANEJ

‘Porfiryny jako efektywne katalizatory fotoredoks w reakcjach tworzenia wiązań C-C’

***złożonej przez mgr Katarzynę RYBICKĄ-JASIŃSKĄ Radzie Naukowej Instytutu
Chemii Organicznej PAN w Warszawie w celu uzyskania stopnia doktora nauk
chemicznych***

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana w latach 2014-2018 w XV Zespole Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod opieką promotorską Pani prof. dr hab. Doroty Gryko.

Tematyka opisywanych badań, dotyczy wykorzystania wybranych diazoocetanów alkilowych do funkcjonalizacji związków karbonylowych, głównie aldehydów poprzez utworzenie nowego wiązania C-C w warunkach reakcji fotolitycznych katalizowanych metaloporfirynami lub kompleksami rutenu. W rozszerzeniu tych badań przeprowadzono fotokatalizowane reakcje tetrafluoroboranów alkilowych z hetarenami (furan, tiofen) z wykorzystaniem porfiryn jako fotokatalizatorów. Ten obszar badań dotyczy problematyki rozwijanej od kilku lat w zespole Pani Promotor, która odnosi się do szeroko rozumianej fotokatalizy z wykorzystaniem diazozwiązków jako prekursorów reaktywnych związków przejściowych, spełniających kluczową rolę w badanych reakcjach, prowadzących do powstawania nowych wiązań C-C.

Diazozwiązki pochodne diazometanu stanowią bardzo ważną i niezwykle użyteczną grupę związków organicznych, wykorzystywanych od dawna jako uniwersalne bloki budulcowe w syntezie organicznej. Są one znane jako jedne z najważniejszych 1,3-dipoli i reakcje [3+2]-cykloaddycji z ich wykorzystaniem stanowią jedną z najważniejszych metod syntezy 5-członowych heterocykli azotowych. W pierwszej kolejności warto w tym miejscu wskazać na pochodne pirolu powstające w reakcjach z dipolarofilami etylenowymi oraz acetylenowymi oraz 1,3,4-tiadiazolu otrzymywane w reakcjach z dipolarofilami tiokarbonyłowymi. Warto zauważyć, że pierwsze opisane reakcje [3+2]-cykloaddycji dotyczyła otrzymywania pochodnej kwasu pirolokarboksylowego na drodze addycji diazoocetanu etylu do akrylanu metylu (T. Curtius, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230; E. Buchner, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637). Jak widać z dat ich opublikowania są one znane już od ponad 130 lat !

Wiadomo, że poważnym utrudnieniem w pracy z macierzystym diazometanem jest jego wysoka toksyczność oraz właściwości wybuchowe i te cechy znacznie ograniczają możliwości jego wykorzystania, szczególnie na większą skalę w technologiach przemysłowych, np. do otrzymywania syntezy estrów metylowych kwasów karboksylowych. Pochodne karbonylowe diazometanu, w tym estry kwasu diazoctowego są trwałe i dlatego znajdują one szerokie zastosowanie jako modelowe substraty, pochodne diazometanu. Duże znaczenie posiada (trimetylosililo)diazometan TMS-CHN₂, powszechnie uznawany za syntetyczny ekwiwalent macierzystego diazometanu. Niestety, jego synteza w warunkach laboratoryjnych jest trudna, a cena komercyjnego odczynnika (roztwór w THF) pozostaje ciągle wysoka co poważnie ogranicza jego szerokie wykorzystanie.

Oprócz reakcji [3+2]-cykloaddycji, diazozwiązki są od dawna wykorzystywane jako prekursorzy reaktywnych związków przejściowych dwuwiązalnego węgla, czyli karbenów lub karbenoidów powstających po eliminacji cząsteczki azotu. O ile rozkłady fotolityczne i termiczne uważane są za źródło wolnych karbenów, to rozkłady prowadzone przy użyciu metali ciężkich (np. miedź) lub ich soli (np. octan rodu Rh₂(OAc)₄ są uważane jako źródło karbenoidów, czyli związków przejściowych o charakterze kompleksów karbenów z wykorzystywanym do ich generowania metalem. Wśród różnorodnych reakcji prowadzonych z wykorzystaniem karbenów lub karbenoidów najważniejsze są reakcje cyklopropanowania oraz insercje w różnorodne wiązania pojedyncze, w tym również w wiązania O-H, N-H, C-H, a także C-C. W dwóch ostatnich przypadkach mamy do czynienia z utworzeniem nowych wiązań C-C, powodujących istotne rozbudowanie struktury badanego substratu, a w przypadku zastosowania diazoctanów jako prekursorów reaktywnego związku przejściowego, następuje także ważna funkcjonalizacja polegająca na wprowadzeniu ugrupowania estrowego. Ten typ reakcji, czyli insercje w wiązania C-H w substratach karbonylowych (aldehydy, ketony) oraz heteroarenach (furan, tiofen) stanowił główny nurt badań opisanych w ocenianej dysertacji. Praca miała głównie charakter eksperymentalny, lecz warto zauważyć, że prace z zakresu syntezy organicznej, uzupełniane w szerokim zakresie badaniami spektroskopowymi, a także kinetycznymi były także wspierane wynikami obliczeń kwantowo-mechanicznych, przydatnych głównie przy formułowaniu mechanizmów opisywanych reakcji.

Rozprawa została przygotowana w nowej formie i składają się na nią stosunkowo krótki komentarz, cyklu publikacji stanowiących jej podstawę oraz inne dokumenty, w tym także oświadczenia współautorów publikacji. Rozprawa została oparta na serii czterech publikacji oryginalnych z lat 2016-2018 oraz jednej pracy przeglądowej z roku 2016. To właśnie ta praca, stanowiąca przegląd stanu badań nad wykorzystaniem chiralnych metaloporfiryn w reakcjach prowadzących powstawanie nowych wiązań C-C jest omawiana we wstępnej części i stanowi doskonałe tło do dyskusji prowadzonej nad uzyskanymi wynikami w dalszych, czterech pracach oryginalnych. Tematyka badań przedstawionych w pracach oryginalnych jest spójna i dotyczy zagadnień wskazywanych przez tytuł rozprawy. Badania przeprowadzono nie tylko ze związkami diazo-organicznymi, lecz również solami diazoniowymi w postaci trwałych w standardowych warunkach tetrafluoroboranów.

Dyskusja osiągnięć Doktorantki rozpoczyna się od omówienia reakcji regioselektywnej insercji reaktywnych związków przejściowych, generowanych z diazooctanów alkilowych w wiązanie α -C-H, w warunkach podwójnej katalizy, polegającej na zastosowaniu kompleksu rutenu jako fotokatalizatora reakcji prowadzonych z alifatycznymi aldehydami. Bardzo istotny szczegół w zastosowanej metodzie stanowi dodatek równomolowej ilości morfoliny wybranej spośród wielu amin II-rzędowych po serii prób optymalizujących. Rola dodanej aminy jest ogromna i polega na tym, że to ona reaguje w pierwszej fazie z aldehydem dając enaminę, która jest de facto donorem elektronu tworząc reaktywny kationo-rodnik oddziałujący aktywnie z diazozwiązkiem. Tak więc, w całym cyklu fotokatalitycznym nie ma udziału karbenów i to jest bardzo charakterystyczna cecha zaproponowanych mechanizmów, w które włączony jest etap redoks z dokonującą się zmianą stopnia utlenienia metalu obecnego w zastosowanym fotokatalizatorze.

Podobne efekty Doktorantka uzyskała stosując jako fotokatalizator porfiryne zawierającą podstawniki 4-metoksyfenylowe. W tej serii, reakcje insercji przeprowadzono głównie z cyklicznymi ketonami i uzupełniono próbami z acetaldehydem oraz benzaldehydem, przy czym ten ostatni, okazał się całkowicie nieaktywny. Przeprowadzone eksperymenty porównawcze wykazały, że insercje w wiązanie C-H zachodziły również bez udziału porfiryne jako fotokatalizatora, lecz wydajności otrzymywanych produktów były znacząco niższe.

W dalszej kolejności, Doktorantka zbadła fotokatalizowane reakcje dwóch podstawowych heterocykli, furanu oraz tiofenu z solami diazoniowymi, które doprowadziły do regioselektywnego arylowania (fenylowania) związków heterocyklicznych wyłącznie w pozycji α -. W tych reakcjach, porfiryne pełniła rolę fotoreduktora indukującego rozkład soli diazoniowej prowadzący do generowania rodnika fenylowego; takie działanie porfiryne świadczy o jej dualistycznym zachowaniu jako aktywnego fotokatalizatora. W tym miejscu, recenzent zgłasza następujący komentarz - w zaproponowanym na str. 23 (Schemat 9) mechanizmie reakcji zabrakło prezentacji struktury mezomerycznej z niesparowanym elektronem pośredniego rodnika w drugiej, niepodstawionej pozycji α -, która niewątpliwie ma kluczowe znaczenie dla stabilizacji utworzonego związku pośredniego i określa selektywność obserwowanego procesu arylowania.

W podsumowaniu uzyskanych rezultatów można stwierdzić, że Doktorantka zrealizowała obszerny i nowatorski program badań eksperymentalnych, w których wykazała się dużą pomysłowością oraz wysokimi umiejętnościami eksperymentatorskimi.

Cała rozprawa jest stosunkowo obszernym opracowaniem, lecz większą część stanowią kopie publikacji stanowiących jej podstawę. Komentarz jest bardzo zwięzły i liczy tylko 13 stron wydruku komputerowego. Nie ma w nim opracowania literaturowego, ale wydaje się to usprawiedliwione w sytuacji, kiedy w skład rozprawy wchodzi praca przeglądowa obejmująca problematykę wykorzystania porfiryne w reakcjach insercji prowadzących do utworzenia nowych wiązań C-C.

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy zostały zamieszczone w renomowanych czasopismach z obiegu międzynarodowego i przeszły przez proces wymagającej kontroli recenzenckiej. Trudno więc doszukać się w nich uchybień lub braków; w chwili obecnej należą one już do literatury chemicznej w obiegu

międzynarodowym i z pewnością doczekają się licznych cytowań przez innych badaczy pracujących w tym atrakcyjnym i ważnym obszarze współczesnej fotosyntezy organicznej.

W autoreferacie znalazłem kilka miejsc wymagających korekty (np. str. 18, 5 linia od góry, powinno być '... obiecującym katalizatorami fotoredoks'; str. 21, 7 wiersz od dołu, powinno być '... znana jest reakcja ...'; str. 21, ostatnia linia, lepiej byłoby '... w toku badań sprawdziłam ...'. Oczywiście, te uwagi mają tylko charakter porządkujący i nie posiadają znaczenia w ogólnej ocenie przedstawionej dysertacji, którą czytałem z zainteresowaniem poznając nowe aspekty chemii organicznej diazowiazków. Zebrane przez Doktorantkę i przedyskutowane wyniki dowodzą, że wiele aspektów ich reaktywności jest nadal nieznanymi i ich zachowanie w warunkach reakcji fotolitycznych w obecności tak ważnych katalizatorów fotoredoks jakimi są porfiryny ujawnia nowe możliwości ich wykorzystania w ważnych reakcjach, takich jak stereokontrolowane powstawanie nowych wiązań C-C.

Po zapoznaniu się z wynikami opisanymi w rozprawie złożonej przez Panią mgr Katarzynę Rybicką-Jasińską uważam, że spełnia ona wszystkie wymagania stawiane obecnie rozprawom doktorskim w zakresie nauk chemicznych, w dyscyplinie chemia organiczna. W oparciu o takie stwierdzenie, zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w jego przewodzie doktorskim.

Ponadto, mając na uwadze dużą wartość poznawczą uzyskanych wyników oraz znaczący dorobek publikacyjny, na który oprócz pięciu prac stanowiących podstawę rozprawy, składają się dalsze trzy prace oryginalne oraz pięć prezentacji konferencyjnych zgłaszam wnioski o uznanie tej rozprawy za wyróżniającą. Warunki formalne do wyróżnienia rozprawy zostały spełnione stosownie do zasad obowiązujących w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie.

KIEROWNIK
KATEDRY CHEMII ORGANICZNEJ
I STOSOWANEJ UŁ
prof. zw. dr. hab. Grzegorz Młostof