

Warszawa, dnia 21 sierpnia 2021 r.

dr hab. Michał Barbasiewicz
Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
barbasiewicz@chem.uw.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PANI MGR INŻ. PATRYCJI MĘCIK
pt. "Zastosowanie regioselektywnych reakcji poliynów z aminową grupą końcową
w syntezie organicznej i metaloorganicznej"

Węgiel, po wodorze, helu i tlenie, jest najbardziej rozpowszechnionym pierwiastkiem we Wszechświecie, a jego pochodzenie przypisuje się eksplozjom supernowych oraz powstawaniu białych karłów, czyli końcowym etapom ewolucji gwiazd.¹ Zgodnie z akceptowanym modelem każdy atom węgla utworzył się kiedyś we wnętrzu gwiazdy, by miliardy lat później, rozproszona materia ponownie się połączyła, a na Ziemi mogło rozwinąć się życie.² Obecność węgla w przestrzeni międzygwiazdnej manifestuje się w bogactwie rozmaitych struktur, od prostych cząsteczek jak formaldehyd czy metan, do bardziej złożonych – fulerenów³ i nienasyconych długołańcuchowych nitryli (np. cyjanodiacetyleny $\text{H-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{N}$),⁴ również obserwowanych przez radioastronomów. Synteza i przekształcenia analogicznych układów, poliynów zawierających końcową grupę aminową, były tematem rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Patrycji Męcik. Związki takie, choć niewątpliwie ziemskiego pochodzenia, otwierają niemal „kosmiczne” możliwości transformacji, co postaram się uzasadnić w dalszej części mojej recenzji.

Przedstawiona praca została wykonana pod kierunkiem prof. Sławomira Szaferta na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Grupa naukowa Profesora Szaferta od lat zajmuje się tematyką struktur poliynowych, w tym dość unikalnych 1-halogenopoliynów. Rozprawa liczy 147 stron i składa się z trzech głównych części: wprowadzenia literaturowego, omówienia syntezy i właściwości poliynów zawierających końcową grupę aminową, oraz najbardziej obszernego fragmentu opisującego dalsze przekształcenia tych związków.

We **wprowadzeniu** Autorka dyskutuje podział odmian alotropowych węgla według Heimanna, strategię syntezy sprzężonych poliynów i 1-halogenopoliynów, opisuje związki tej klasy występujące naturalnie, oraz przedstawia możliwe zastosowania takich układów, m.in. jako materiałów do optoelektroniki. Ten niezbyt długi fragment napisany jest ciekawie i daje dobre wprowadzenie w ogólną tematykę badań (bardziej szczegółowe dane literaturowe zawarte są w początkowych fragmentach dwóch kolejnych rozdziałów).

Rozdział drugi (pt. *Synteza i właściwości poliynów z aminową grupą końcową*) omawia strategię syntezy i właściwości ynamin, przy czym na podkreślenie zasługuje zasadnicza różnica między stabilnością aminowych (i halogenowych) pochodnych acetyleny oraz ich dłuższych sprzężonych analogów. Kiedy te pierwsze wykazują wrażliwość głównie w kierunku hydrolizy, terminalnie

¹ P. Marigo, *et al.* Carbon star formation as seen through the non-monotonic initial-final mass relation. *Nature Astronomy* **2020**, *4*, 1102-1110, i odsyłacze tamże.

² K. I. Öberg, *et al.* Astrochemistry and compositions of planetary systems. *Physics Reports* **2021**, *893*, 1-48.

³ E. K. Campbell, *et al.* Laboratory confirmation of C_{60}^+ as the carrier of two diffuse interstellar bands. *Nature* **2015**, *523*, 322-323.

⁴ A. Freeman, *et al.* Formation of complex molecules in TMC-1. *Nature* **1983**, *301*, 402-404.

podstawione układy poliynowe bez problemu można rozdzielać chromatograficznie, charakteryzować i dalej przekształcać, co otworzyło drogę do opisanych w rozprawie badań. Najdonioślejszą, niemal podręcznikową obserwacją były jednak opisane w dalszym fragmencie tego rozdziału wyniki własne dotyczące reakcji 1-bromo- i 1-jodopoliynów z drugorzędowymi aminami. Reakcja ta biegła w roztworze THF w temperaturze pokojowej w czasie od kilku minut do kilkunastu godzin, a więc dla badanych kombinacji substratów znalazła się w obszarze dogodnym do obserwacji kinetyki. W literaturze znane są zaledwie pojedyncze precedensy takich procesów, a literaturowe metody syntezy 1-aminopoliynów bazują głównie na reakcjach metalacji-eliminacji perchloroalkenów. Choć podstawienie 1-halogenoacetylenów aminami było kilkakrotnie postulowane w literaturze, obserwowane reakcje następne zaciemniały obraz mechanistyczny. Z kolei w przypadku opisanych w rozprawie 1-halogenopoliynów niezależnie od zastosowanych warunków i proporcji reagentów reakcjom podstawienia halogenu nie towarzyszyły dalsze przekształcenia, jak np. addycja drugiej cząsteczki aminy. Doktorantka rozpoczęła swoje prace od badań bromobutadiynów i zaobserwowała wpływ podstawników na drugim końcu łańcucha poliynu oraz nukleofilowości aminy na szybkość reakcji, uzyskując 10 aminowych pochodnych z wydajnościami 28-89%. Dłuższe heksatriyny i oktatetrayny reagowały podobnie, tworząc 6 kolejnych związków, wyizolowanych z wydajnością 32-90%. Oprócz analizy spektroskopowej (NMR i MS), dla trzech z nich strukturę potwierdzono także metodami rentgenowskimi, obserwując m.in. zmniejszoną alternację wiązań węgiel-węgiel łańcucha poliynowego, oraz wypłaszczenie geometrii wiązań atomu azotu (na stronach 51-52 rozprawy przedstawiona jest szczegółowa analiza danych strukturalnych).

Warto tu poczynić pewną dygresję na temat reakcji podstawienia nukleofilowego, które stanowią przecież kanon chemii organicznej. Zarówno podstawienie halogenków alkilowych przebiegające z inwersją konfiguracji według mechanizmu S_N2 , jak i aromatyczna substytucja nukleofilowa na drodze addycji-eliminacji znane są już od końca XIX wieku. W procesach tych uczestniczą atomy węgla o hybrydyzacji odpowiednio sp^3 i sp^2 , przy czym dla tych ostatnich coraz częściej postulowany jest także mechanizm synchroniczny, zarówno dla pochodnych aromatycznych,^{5,6} jak i winylowych.⁷ Wydawać by się mogło, że procesy podstawienia na atomach węgla sp alkinów oraz poliynów zawierających terminalne grupy opuszczające⁸ zostały niejako „przeoczone” (lub porzucone po wstępnych niepowodzeniach), a właśnie wyniki Doktorantki dobitnie wskazują, że ich przebieg nie różni się zasadniczo od wariantów sp^3 i sp^2 . Recenzent, jako wykładowca kursowej chemii organicznej, po raz kolejny przekonuje się, że wbrew obiegowym opiniom obszar reaktywności prostych cząsteczek organicznych rozpoznany jest jedynie fragmentarycznie.

Rozdział drugi rozprawy kończy część eksperymentalna przygotowana w formie powszechnie przyjętej w publikacjach naukowych (w języku polskim), oraz spis odsyłaczy. Pobieźna analiza procedur wskazuje, że procesy podstawienia aminami prowadzone były w znacznym rozcieńczeniu (zwykle kilkanaście miligramów substratu na 5-10 ml rozpuszczalnika). Zakładając, że reakcja jest procesem drugiego rzędu zwiększenie stężenia mogłoby prowadzić do jej wielokrotnego przyspieszenia, np. w przypadku mniej nukleofilowych amin aromatycznych, które nie tworzyły produktów w standardowych warunkach.

⁵ E. N. Jacobsen, *et al.* Concerted nucleophilic aromatic substitutions. *Nature Chem.* **2018**, *10*, 917-923.

⁶ S. Rochrbach, *et al.* Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16368-16388.

⁷ S. Chiba, *et al.* Concerted Nucleophilic Substitution Reactions at Vinylic Carbons. *Synthesis* **2009**, *16*, 2549-2564.

⁸ Interesujący przykład opublikowany został ostatnio przez grupę z Uniwersytetu Warszawskiego: M. Kałek, *et al.* N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Synthesis of Ynones via C-H Alkynylation of Aldehydes with Alkynyliodonium Salts-Evidence for Alkynyl Transfer via Direct Substitution at Acetylenic Carbon. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 831-841.

Rozdział trzeci (pt. *Regioselektywne reakcje poliynów z aminową grupą końcową*) jest zdecydowanie najobszerniejszy i po raz kolejny wita czytelnika powtórką z literatury. Tym razem stopień komplikacji struktur i procesów zdecydowanie wzrasta – przedstawiane są regioselektywne procesy funkcjonalizacji poliynów na drodze cykloaddycji do wybranych wiązań potrójnych (najczęściej terminalnych), wpływ podstawników na kierunek reakcji, czy wreszcie kaskadowe procesy naprzemiennej funkcjonalizacji kolejnych nienasyconych wiązań poliynów w reakcjach z ubogimi i bogatymi elektronowo partnerami (tetracyanoetylenem i tetratiafulwalenem). Analizę tekstu w tym miejscu utrudnia nieco fakt, że Autorka po przedstawieniu celu badań (podrozdział 3.2) ponownie omawia dane literaturowe, a jednocześnie nieco dalej do opisu wyników własnych stosuje podobną, bezosobową formę narracji (np. na str. 88 pisze: „Podczas przeprowadzonych prac badawczych w tym obszarze wykonano reakcje...”). W efekcie czytelnik nie jest do końca pewny gdzie kończą się zasługi cytowanej grupy Witulskiego, a rozpoczynają własne obserwacje. Na szczęście wrażenie to szybko mija przy kolejnym czytaniu. Pani Patrycja w reakcjach cztero- i sześciowęglowych poliynów zawierających terminalną grupę (dialkilo)aminową z siarczkiem sodu uzyskała trzy podstawione tiofeny, natomiast oktatetrayny reagowały dalej, tworząc nietrwałe pochodne. Analogiczne podejście zastosowała także do otrzymania podstawionych selenofenów, w procesie, który recenzentowi przypomina nieco proces wulkanizacji.⁹ Dwa pierścienie pięcioczłonowe selenofenu (analogiczne do opisanych wcześniej tiofenów), łączyły się bowiem dodatkowo mostkiem dwuselenkowym, tworząc ostatecznie produkt z dwóch łańcuchów aminopoliynowych i czterech atomów selenu. Dodatkowo badania zakresu stosowania i ograniczeń tej metody wykazały, że donorowo podstawione butadieny prowadzą głównie do produktu hydrolizy, akceptorowe podstawniki 4-karboksyetylofenylowe promują tworzenie pierścienia selenofenu bez dimeryzacji mostkiem dwuselenkowym, natomiast alifatyczny dodek-5,7-dien w warunkach reakcji pozostaje niezmieniony. Najciekawszy wynik przyniosła jednak reakcja z butadienem podstawionym na sposób „push-pull” donorową grupą aminową oraz akceptorową estrową, kiedy tworzył się inny produkt z pierścieniem pięcioczłonowym, zawierającym jednak dwa sąsiadujące atomy selenu (wyizolowano i scharakteryzowano dwie takie pochodne).

Na tym dociekliwość mgr Męcik się jednak nie skończyła. Kolejny pierwiastek w układzie okresowym – tellur – reagował podobnie jak siarka, nie tworząc produktów mostkowanych, a jedynie nienasycone, pięcioczłonowe tellurofeny. Cztery takie aminopodstawione związki zostały scharakteryzowane metodami NMR. Znakomite wyniki uzyskano także w reakcjach poliynów zawierających końcową grupą aminową z tetracyanoetylenem. Łącznie w procesie cykloaddycji-retroelektrocyklizacji (CA-RE) z poliynami o różnej długości łańcucha uzyskano osiem produktów, a ich badania strukturalne potwierdziły *cross*-skoniugowaną strukturę z dwoma fragmentami malononitrylu przyłączonymi do atomów węgla w sąsiedztwie grupy aminowej. Co ciekawe, zademonstrowana została także następcza reakcja jednego z takich produktów z tetratiafulwalenem, co stanowiło ukoronowanie prowadzonych badań.

Krótko podsumowując całość rozprawy, nie ulega wątpliwości, że choć Doktorantka opierała się na precedensach literaturowych poszczególnych procesów, to jednak z wieloma sukcesami „pomazzerowała w nieznane”, w kierunku coraz bardziej złożonych struktur, które udało jej się wyizolować i szczegółowo scharakteryzować. Materiał jest naprawdę znaczny i w pełni zasługuje na opisanie w ramach pracy doktorskiej, a uzyskane wyniki inspirują do dalszych badań właściwości

⁹ Skojarzenie z archaicznym i słabo kontrolowanym przemysłowym procesem wulkanizacji nie jest uprawnione. Ostatnio odkryto na przykład „odwrotną wulkanizację”, w której łańcuchy siarkowe sieciowane są dwuolefinami, a powstałe polimery mogą służyć, m.in. jako materiały elektrodowe oraz szkła transparentne dla promieniowania podczerwonego: J. Pyun, *et al.* The use of elemental sulfur as an alternative feedstock for polymeric materials. *Nature Chem.* **2013**, *5*, 518-524; J. Pyun, *et al.* New Infrared Transmitting Material via Inverse Vulcanization of Elemental Sulfur to Prepare High Refractive Index Polymers. *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 3014-3018.

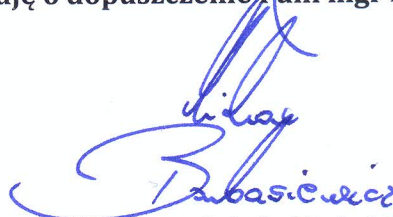
fizykochemicznych nowo otrzymanych związków. Na uznanie zasługują także liczne ciekawostki literaturowe przedstawiane „na bieżąco” w trakcie opisów syntezy kolejnych klas produktów.

Pytań do treści pracy nie mam, a jedynie z obowiązku wymienię kilka zauważonych usterek:

- literówki: diefenylobutadien (str. 6), butad~~i~~nowe (str. 16), ynacetylenach (chyba amino- ?, str. 46), h~~a~~ksatriynamidu (str. 47), bis-trimety~~o~~sililoheksatriynu (str. 76),
- lapsusy językowe, np. „Zaproponowany sposób stanowi proces hydrolityczny” (na dodatek bez udziału wody, str. 29),
- pomyłki graficzne: błędna struktura substratu na Schemacie 3.2 (str. 77), podpis do Schematu 3.3 nie odpowiada jego zawartości (str. 78),
- nie do końca jasne jest określenie ynamidy (str. 35), przypuszczalnie jest to forma grupowego żargonu, który dla osoby z zewnątrz pozostaje owiany mgłą tajemnicy,
- tłumaczenie angielskiego *crystal-to-crystal* (str. 13), jako kryształ-kryształ (str. 13), lub kryształ-kryształ (str. 14, 52),
- na liście odsyłaczy niektóre skróty tytułów czasopism wydają się dość enigmatyczne, np. *Chem. Res.* czy *Chem. Eng.* (str. 23), podobnie, jak *Springer* (str. 21), który zapewne oznacza wydawcę, nie bardzo jednak wiadomo którego dzieła,
- systematyczne nazwy związków **2.11** (str. 69) oraz **2.16** (s. 72) zawierają liczebnik przed rdzeniem „morfolino” (heksamorfolino i oktamorfolino). Sugeruje to jego powtórzenie. Poprawne nazwy według nomenklatury IUPAC są jednak skomplikowane i wymagają dużej wyobraźni: 4-(6-(morfolin-4-ylo)heksa-1,3,5-triyn-1-ylo)benzonitryl, oraz 4-(8-(morfolin-4-ylo)okta-1,3,5,7-tetrayn-1-ylo)benzonitryl,
- mam wątpliwości do przedstawionego mechanizmu reakcji ynaminy z nukleofilami (str. 29), w którym oczekiwałbym, poprzez analogię z hydrolizą enaminy, protonowania atomu węgla β, z utworzeniem karbokationu stabilizowanego donorowym atomem azotu. Przedstawiona struktura rezonansowa ynaminy, niewiele wnosi do obserwowanej reaktywności, a dodatkowo zmienia się jej geometria, co według podręcznika nie powinno mieć miejsca,
- i wreszcie, porównanie szybkości tworzenia 1-aminopolinyń (str. 44-46) mogłoby by mieć charakter ilościowy, dostarczając cennych danych na temat mechanizmu reakcji substytucji.

Te drobne niedociągnięcia w żadnym stopniu nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o rozprawie, którą oceniam wysoko. Wyniki prac doczekały się już publikacji w trzech bardzo dobrych czasopismach organicznych (*Org. Lett.*, *J. Org. Chem.* i *Cryst. Growth Des.*). Doktorantka rozpoznała niezwykle podstawowy proces substytucji nukleofilowej na alkinyłowym atomie węgla, oraz transformacje dość specyficznej klasy aminopolinyń w pochodne heterocykliczne, produkty których mogą znaleźć zastosowanie w elektronice molekularnej. Zakres badań jest znaczny, tematyka eksperymentalnie wymagająca, a uzyskane wyniki wartościowe i w wielu aspektach zaskakujące.

W związku z powyższym stwierdzam, że recenzowana **rozprawa doktorska autorstwa Pani mgr inż. Partycji Męćik spełnia wszystkie wymagania** określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym, oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65/2003 poz. 595, z późniejszymi zmianami), oraz **wnioskuję o dopuszczenie Pani mgr inż. Partycji Męćik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**



dr hab. Michał Barbasiewicz