



Warszawa, 28 kwietnia 2023.

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Żanety A. Małej

pt. „Nowe metody aktywacji w katalizie z udziałem wiązań wodorowych”

Praca doktorska mgr inż. Żanety Małej wykonana została na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod kierownictwem dr. hab. Rafała Kowalczyka. Praca obejmuje tematykę związaną z różnymi aspektami organokatalizy, która stanowi główne zainteresowanie badawcze zespołu.

Organokataliza od wielu lat stanowi jeden z najintensywniej rozwijających się kierunków badawczych syntetycznej chemii organicznej, o czym świadczy zarówno ogromna ilość publikowanych prac, jak i przyzna ostatnio nagroda Nobla w tej dziedzinie. O znaczeniu organokatalizy dla różnych dziedzin chemii, szczególnie chemii farmaceutycznej, można by mówić długo. Wszystkie jej zalety i różnorodne zastosowania Doktorantka bardzo dobrze zdefiniowała i podkreśliła w swojej pracy. Ze względu na te właśnie zalety oraz ze względu na wagę problemu naukowego, określenie celu badawczego pracy mgr Małej w tym obszarze uważam za jak najbardziej uzasadnione. Chciałabym w tym miejscu podkreślić, że mimo całej swojej wagi, ten obszar badawczy jest już dość mocno wyeksplorowany i wszystkie „łatwe” i oczywiste zagadnienia zostały już zbadane. Dlatego Doktorantka stanęła przed zadaniem rozwiązania trudniejszych problemów, np. dla bardziej skomplikowanych, funkcjonalnych substratów, jak również przez zadaniem opracowania nietrywialnych, nowatorskich rozwiązań metodologicznych.

Praca doktorska jest skonstruowana w sposób klasyczny. W części literaturowej Autorka rozpoczyna dyskusję od przybliżenia podstawowych pojęć i reguł z zakresu organokatalizy, projektowania katalizatorów i ich wykorzystania w syntezie asymetrycznej, dyskutuje mechanizm mechanochemicznej aktywacji reakcji oraz przykłady zastosowania tej metodologii. Tak skonstruowany wstęp literaturowy pozwala na zdefiniowanie znaczenia podjętej tematyki badawczej i umiejscawianie wyników w kontekście literaturowym.

Badania własne Doktorantka podzieliła na trzy części, których wspólnym mianownikiem był elektrofil, w tym przypadku sprzężony układ typu enynonu, oraz typ katalizatora będący hybrydą donora wiązań wodorowych (kwasu kwadratowego lub mocznika) oraz zasady (achiralna amina lub modyfikowane alkaloidy chinowca). Podrodziały różniły się typem zastosowanego nukleofila. Jako następstwo zastosowania różnych nukleofili, obserwowane były różne reakcje, którym ulegały substraty – od addycji Michaela do klasycznego nukleofila - nitrometanu, przez addycję do nieco



mniej klasycznego ditiomalonianiu, i sprzężoną addycję sulfa-Michaela z następczą wewnątrzcząsteczkową reakcją aldolową dla dimeru aldehydu tiooctowego. Doktorantka wykorzystwała szereg różnych katalizatorów, zmodyfikowanych substratów oraz przetestowała różnorodne warunki reakcji – od klasycznych warunków w roztworze poprzez reakcje dwufazowe i indukcję mechanochemiczną. Już prosta matematyka, wskazuje, że ilość kombinacji jest ogromna. I tak rzeczywiście było: Doktorantka wykonała ogrom, dobrze zaplanowanej systematycznej pracy eksperymentalnej, obejmującej zarówno bardzo wiele przeprowadzanych reakcji, jak i każdorazowe czasochłonne wydzielenie produktów i analizę dystrybucji izomerów z wykorzystaniem technik HPLC. Przeprowadzone eksperymenty są dobrze opisane, a dane analityczne dla otrzymanych produktów poprawne.

Uzyskane wyniki stanowią niewątpliwie istotny wkład w obszarze organokatalizy, a obserwowane aktywności katalityczne, wydajności reakcji i nadmiary enancjomeryczne spełniają aktualne światowe standardy. Za szczególnie nowatorskie uważam wykorzystanie mechanochemicznego podejście do organokatalizy. Chciałabym zauważyć, że chociaż mechanochemia znajduje zastosowania w wielu obszarach, to akurat w obszarze reakcji katalitycznych tych przykładów jest najmniej. Dlatego tak istotne są wyniki, w których Doktorantka wykazała, że, w niektórych przypadkach, aktywacja mechanochemiczna przynosi realne korzyści, nie tylko te związane inherentnymi cechami tej metody, takimi jak redukcja ilości rozpuszczalników i nakładu energii, ale również pozwala na otrzymanie produktów z lepszymi wydajnościami, selektywnością i większymi nadmiarami enancjomerycznymi. Chciałabym również docenić fakt współpracy naukowej, głównie ze specjalistami chemii obliczeniowej, która to współpraca wniosła cenne informacje dotyczące możliwego stereochemicznego przebiegu reakcji.

Z edytorskiego punktu widzenia, bardzo podobało mi się graficzne posumowanie każdego z podrozdziałów. Nieco mniej podobał mi się brak numerów schematów i związków w części literaturowej, przez co dyskusja wyników nie zawsze była dla mnie jednoznaczna. Brakowało tam również istotnych informacji, np. nad niektórymi strzałkami reakcyjnymi jest napisane po prostu „katalizator”. Poza wymienionymi wyżej mankamentami, które wynikają z założeń a nie nieintencjonalnych błędów, rozprawa jest przygotowana staranie od strony edytorskiej, a materiał graficzny jest czytelny. Ilość błędów typu literówek lub błędów gramatycznych i nieścisłości naukowych jest akceptowalna.

Czytając tę pracę nasunęły mi się pytania, które chętnie przedyskutowałabym z Doktorantką:

1. Doktorantka praktycznie nie dyskutuje roli zmian strukturalnych w katalizatorze, a jednocześnie kilkakrotnie twierdzi, że katalizatory były „szyte na miarę”. Zdaję sobie sprawę, że wyjaśnienie wpływu subtelnych zmian strukturalnych katalizatora na wynik reakcji jest bardzo trudne, żeby nie powiedzieć, że, w niektórych przypadkach, niewykonalne. Ale skoro Doktorantka „wywołała wilka z lasu”, to bardzo chętnie posłucham w jakie były przesłanki do racjonalnego wyboru katalizatora.



2. Kontynuując temat katalizatorów, Doktorantka wykorzystała pulę 41 różnych katalizatorów, co stanowi naprawdę imponującą liczbę, biorąc pod uwagę, że prawdopodobnie wszystkie one są niekomercyjne. Nie znalazłam w pracy informacji dotyczącej pochodzenia tych katalizatorów ani odpowiednich odnośników. Rozumiem, że zostały one zsyntezowane w macierzystej grupie, jednak precyzja naukowa wymaga podania źródła.
3. Mechanochemia – w niektórych przypadkach czasy mielenia były bardzo długie, co oczywiście stawia pod znakiem zapytania korzyści energetyczne. Zakładając, że główny mechanizm aktywacji polega na zbliżeniu reagujących substratów na odległości molekularne, zastanawiam się, czy nie byłoby zasadne wypróbowanie metody „starzenia” próbki, tzn. krótkie mielenie, w celu zbliżenia cząsteczek + pozostawienie próbki na, np. 24 godziny, w celu zapewnienia czasu na przebieg reakcji?
4. Konfiguracja w przypadku tetrahydrotiofenów – w reakcji generowane są 3 centra stereogeniczne, co oznacza 8 możliwych stereoizomerów (w tym 4 diastereomery). Być może moje pytanie wynika z niezajomości tej reakcji, ale w pracy nie znalazłam informacji dotyczącej względnej konfiguracji tych izomerów, ani też informacji, czy te centra są w jakikolwiek sposób skorelowane, czy też na tyle labilne, że nie da się ich zidentyfikować. Doktorantka raportuje jedną wartość charakteryzującą stosunek diastereoizomerów, i, można się tylko domyślić, że zaniedbuje centrum położone w sąsiedztwie grupy karbonylowej. Rozumiem, że wartość *ee* jest również oznaczona jedynie dla głównego diastereoizomeru? Wszystkie produkty w części eksperymentalnej dla tej części badań są oznaczone bez przypisania stereochemii – jednak zapewne epimeryzacja labilnego centrum nie jest szybka w skali czasu NMR, zatem jest to mieszanina 8 związków? Ponadto, w niektórych tabelach mowa jest o konwersji (np. Tabela 13, a w niektórych o wydajności (Tabela 14) dla tej samej reakcji. Z kolei w innych (np. Tabela 19-22) jest mowa jedynie o nadmiarze enancjomerycznym przy kompletnym braku informacji o składzie diastereizomerycznym. Czy struktura, która została scharakteryzowana metodami krystalograficznymi, to główny diastereoizomer i enancjomer? Czy oznaczenie względnej konfiguracji metodą NMR nie było możliwe? Zazwyczaj związki pierścieniowe są pod tym względem znacznie łatwiejsze do interpretacji. Zakładam, że Doktorantka wykonała tę część badań poprawnie z eksperymentalnego punktu widzenia, ale ich opis jest niejasny. Poproszę o wyjaśnienia.
5. Konfiguracja na centrach labilnych – temat zaniedbywany przez chemików syntetyków, jednak niezmiernie ciekawy z punktu widzenia chiralności dynamicznej. Czy Doktorantka może skomentować jakiego rzędu jest czas epimeryzacji? Izomerów nie można było rozdzielić z wykorzystaniem HPLC, zatem ten czas powinien być poniżej szerokości półwkwowej piku (<30s). Czy na widmach NMR widoczne są 2 zestawy sygnałów (co świadczyłoby o czasie życia > różnicy przesunięć w Hz, czyli rzędu kilkudziesięciu milisekund) i czy można stwierdzić, że proporcja dynamicznych diastereoizomerów (różniących się konfiguracją na centrum labilnym) jest zawsze 1:1?



6. Chciałabym też zwrócić uwagę, że przyjęte jest, że w części eksperymentalnej wyraźnie oznaczone są związki nowe oraz te, które były wcześniej znane, poprzez podanie cytowania i informacji, czy dane analityczne dla aktualnie otrzymanych produktów są zgodne danymi literaturowymi. Niektóre z produktów były wcześniej znane, np. **P-1**, a w części eksperymentalnej zabrakło takiego oznaczenia.

Chociaż, jak wykazałam powyżej, mam małe wątpliwości i pytania co do opisu przeprowadzonych badań, nie mam żadnych wątpliwości co do jakości pracy eksperymentalnej. Ponadto, chciałabym zwrócić uwagę na bardzo dobry dorobek publikacyjny Doktorantki. Jej wyniki stanowią podstawę 4 publikacji eksperymentalnych, spośród których 3 ukazały się już w druku. Praca z *Adv. Synth. Catal.* zasługuje na szczególne podkreślenie, ponieważ jest to czasopismo uznawane za jedno z najbardziej prestiżowych w dziedzinie. Doktorantka wykazała się również aktywnością w prezentowaniu swoich wyników (3 prezentacje, w których Doktorantka jest autorem prezentującym, chociaż nie wiadomo czy były to prezentacje ustne, czy postery).

Podsumowując, uważam, że praca doktorska mgr inż. Żanety Małej bez wątpienia spełnia wymogi dotyczące stopnia doktora nauk chemicznych. Doktorantka wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem merytorycznym, bardzo dobrą jakością pracy eksperymentalnej oraz umiejętnością analizy danych. Udowodniła swoje kompetencje jako doświadczonego badacza wykorzystującego różnorodne nowoczesne metody badawcze i umiejętnie współpracującego ze specjalistami innych dziedzin, oraz, co najważniejsze, uzyskała istotne z naukowego punktu widzenia wyniki. Dlatego wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agnieszka Szumna