



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni

Łódź, 15 maja 2023 r.

Wydział Chemiczny

Politechnika Łódzka

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Żanety Małej (z domu Ignatiuk)

pt. „Nowe metody aktywacji z udziałem wiązań wodorowych”

wykonanej pod kierunkiem Pana dr. hab. Rafała Kowalczyka, prof. uczelni

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pani mgr inż. Żanety Małej jest pismo Pana dr. hab. Roberta Góry, prof. uczelni, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne w Politechnice Wrocławskiej, z dnia 3 marca 2023 r.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr inż. Żanety Małej została wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej w Katedrze Chemii Bioorganicznej pod kierunkiem Pana dr. hab. Rafała Kowalczyka, prof. uczelni. Zrealizowane przez Doktorantkę badania są fragmentem prac z powodzeniem prowadzonych w zespole Promotora rozprawy Pana dr. hab. Rafała Kowalczyka, prof. uczelni, które skupiają się wokół m. in. syntezy asymetrycznej z wykorzystaniem mechanochemii jako użytecznego narzędzia pozwalającego na prowadzenie reakcji z poszanowaniem zasad zrównoważonego rozwoju i zielonej chemii. Badania te zostały sfinansowane w ramach programu Sonata Bis Narodowego Centrum Nauki. Wyniki będące podstawą dysertacji zostały na chwilę obecną opublikowane w postaci trzech oryginalnych artykułów naukowych w prestiżowych czasopismach chemicznych o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF_{2022} = 16.409$, a jeden artykuł został zgłoszony do repozytorium Chemrxiv. Na podkreślenie zasługuje fakt wyróżnienia pracy opublikowanej w *ChemCatChem* ilustracją na okładce tego czasopisma. Ponadto Doktorantka wielokrotnie prezentowała wyniki prowadzonych badań na konferencjach zarówno o zasięgu krajowym jak i międzynarodowym.

Pracę doktorską mgr inż. Żanety Małej przeczytałam z uwagą i zainteresowaniem. Dysertacja ta jest bardzo obszerna i liczy 302 strony. Składa się z dziesięciu rozdziałów wśród których najważniejsze to: wprowadzenie w tematykę pracy (stanowiące jej część teoretyczną i liczące 85 stron), cel i zakres pracy, omówienie wyników badań własnych (zawierające się na 96 stronach), część eksperymentalna (licząca 93 strony wraz z opisem widm NMR oraz chromatogramami HPLC), a także spis literatury cytowanej. Został on podzielony na dwie części: literatura do części teoretycznej obejmująca 151 starannie dobranych pozycji odnoszących się do aktualnych artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką badawczą oraz literatura do części badawczej zawierająca 49 pozycji. Ten fragment rozprawy został przygotowany bardzo starannie i nie zawiera błędów edytorskich. Całość pracy uzupełniają kopie oryginalnych publikacji stanowiące oddzielny rozdział Dysertacji, podsumowanie badań, streszczenia w języku polskim i angielskim, podsumowanie dorobku publikacyjnego i konferencyjnego Doktorantki, wykaz skrótów stosowanych w rozprawie, a także źródło finansowania przeprowadzonych badań.

Praca została napisana poprawną polszczyzną i zawiera nieliczne określenia żargonowe, a tabele i schematy są przejrzyste i czytelne. W badaniach własnych na schematach zabrakło mi jednak struktur katalizatorów. Zostały one przedstawione zbiorczo w dołączonym do dysertacji zestawieniu. O ile rozumiem celowość takiego zabiegu powodowaną chęcią zaoszczędzenia miejsca, konieczność poszukiwania struktur w wykazie utrudnia czytelnikowi analizę wyników.

Część literaturowa pracy rozpoczyna się od ogólnego wprowadzenia do katalizy i jej klasyfikacji. Następnie Autorka z dużą biegłością omówiła rodzaje oddziaływań międzycząsteczkowych, które są wykorzystywane w katalizie. W dalszej części wprowadzenia Doktorantka skupiła swoją uwagę na organokatalizie i zaprezentowała budowę organokatalizatorów. Dużo uwagi poświęciła chiralnym katalizatorom bifunkcyjnym, które z jednej strony aktywują i zapewniają odpowiednie ułożenie odczynnika elektrofilowego w przestrzeni (poprzez utworzenie wiązań wodorowych z katalizatorem), a z drugiej strony dzięki obecności ugrupowania trzeciorzędowej aminy, aktywują nukleofil (poprzez deprotonację). W dalszej części wstępu Doktorantka pochyliła się nad reaktywnościami układów $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -nienasyconych oraz wykorzystaniem

siarkowych analogów estrów kwasu malonowego w syntezie asymetrycznej pokazując szereg aplikacji tych układów w syntezie organicznej. Następnie Autorka wprowadza Czytelnika w świat mechanochemii, opisując tę metodologię syntetyczną i pokazując zalety tego podejścia. Mechanochemia bowiem, oferuje szereg korzyści powodowanych przyspieszeniem złożonych reakcji chemicznych, bez konieczności stosowania wysokich temperatur czy szkodliwych rozpuszczalników organicznych. Takie podejście do syntezy organicznej wpisuje się w założenia „zielonej chemii” i spełnia wymagania zrównoważonego rozwoju.

Część poświęcona dyskusji wyników badań została podzielona na trzy podrozdziały. Pierwszy fragment dotyczył stereoselektywnej addycji Michaela nitrometanu do $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -nienasyconych związków karbonylowych, które zawierały sprzężone wiązania podwójne i potrójne, katalizowana donorami wiązań wodorowych. Autorka przeprowadziła optymalizację warunków reakcji modelowej, na którą składały się: dobór organokatalizatora, czasu i temperatury procesu, a także określenie wpływu promieniowania mikrofalowego oraz bezrozpuszczalnikowego mielenia w planetarnym młynie kulowym na wynik addycji. Doktorantka wykazała, że reakcja w prowadzona w młynie w obecności 10 %-molowych katalizatora (pochodnej amidu kwasu kwadratowego) prowadziła do otrzymania docelowego produktu z wysoką wydajnością i bardzo dobrą enancjoselektywnością. Dlatego też Autorka sprawdziła inne parametry w badanym procesie takie jak: względna ilość nitrometanu, ilość i średnica kul użytych do mielenia, czas mielenia, a także wpływ substancji pomocniczej użytej w reakcji. Dysponując zoptymalizowanymi warunkami reakcji, Doktorantka sprawdziła zakres stosowalności opracowanego podejścia, jednak nie wykorzystwała opracowanych warunków reakcji dla planetarnego młyna kulowego, gdzie konwersja substratu była na poziomie 94%, a nadmiar enancjomeryczny 93% ee, tylko prowadziła reakcje w roztworze. Moje pytanie brzmi dlaczego?

Kolejny projekt zrealizowany w ramach pracy doktorskiej Pani mgr Małej dotyczył stereoselektywnej syntezy pochodnych tetrahydrotiofenu, które zawierały w swojej budowie trzy centra stereogeniczne. Zainteresowanie syntezą tego typu układów, jak podkreśliła Doktorantka, wynikało z ciekawych właściwości biologicznych tej klasy związków organicznych. Jako modelowe reagenty wybrano 1,4-ditian-2,5-diol oraz

(*E*)-1,5-difenylopent-2-en-4-yn-1-on, a w trakcie badań optymalizacyjnych określono wpływ katalizatora, temperatury, rozpuszczalnika na przebieg procesu. Okazało się, że najskuteczniejszym katalizatorem była pochodna amidu kwasu kwadratowego, która we fragmencie aromatycznym zawierała atom fluoru w pozycji 2 - prowadzenie reakcji w jego obecności w toluenie w temperaturze 60 °C pozwoliło na otrzymanie docelowego trójpodstawionego tetrahydrotiofenu w postaci pojedynczego diastereoizomeru z wysoką wydajnością i bardzo dobrym nadmiarem enancjomerycznym. Doktorantka wykazała, że opracowane podejście ma charakter ogólny i z powodzeniem może zostać wykorzystane w stereoselektywnej syntezie podstawionych układów heterocyklicznych. W toku dalszych prac Autorka postanowiła sprawdzić inne akceptory Michaela w badanym procesie (w tym wybrane dienony i chalkony, 3-benzoiloakrylan etylu oraz (*E*)-6-fenyloheks-3-en-5-yn-2-on). Wszystkie akceptory okazały się użyteczne w badanej reakcji jednak wydajność procesu oraz nadmiar enancjomeryczny uzyskanych produktów nie były zadowalające. Ostatnim etapem badań eksperymentalnych w tej części pracy było przeprowadzenie reakcji w warunkach bezroztworowych, w planetarnym młynie kulowym przy wykorzystaniu 2 %-molowych katalizatora. Podejście to okazało się mało skuteczne, a otrzymany produkt był nieznacznie wzbogacony enancjomerycznie.

Ostatni fragment badań własnych dotyczył chemo- i stereoselektywnej addycji ditiomalonianów do układów α,β -nienasyconych. Wstępne badania polegały na optymalizacji reakcji ditiomalonianu difenyloвого z (*E*)-1,5-difenylopent-2-en-4-yn-1-onem, a do parametrów, które Doktorantka zmieniała należały: katalizator oraz jego ilość i temperatura. Reakcja była prowadzona zarówno w warunkach klasycznych jak i w planetarnym młynie kulowym. Niestety uzyskane przez Doktorantkę wyniki były mało atrakcyjne - tworzyła się mieszanina trzech różnych produktów. W związku z tym zamiast (*E*)-1,5-difenylopent-2-en-4-yn-1-onu zostały użyte inne akceptory Michaela. Najskuteczniejszym okazał się β -nitrostyren - na tym etapie badań przetestowano kilka organokatalizatorów przeprowadzając reakcję w różnych warunkach (młyn, reaktor mikrofalowy, niska i wysoka temperatura). Dalsze badania prowadzone przez Kandydatkę dotyczyły wykorzystania różnych ditiomalonianów w reakcji z wybranymi akceptorami Michaela. Co ważne reakcje prowadzone w planetarnym młynie kulowym skutkowały

tworzeniem się tylko jednego, oczekiwanego adduktu z bardzo dobrą wydajnością i doskonałą selektywnością. Uzyskane wyniki świadczą, że opracowane podejście ma charakter ogólny.

Warto podkreślić, że we wszystkich zrealizowanych badaniach Doktorantka dużą wagę przykładała do ich aspektów mechanistycznych. Prace eksperymentalne uzupełniają obliczenia kwantowo-mechaniczne przeprowadzone we współpracy z prof. Robertem Górą z Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej.

Podczas lektury pracy moją uwagę zwróciły drobne niedociągnięcia, które wymieniam poniżej:

1. Na niektórych Schematach została zachowana oryginalna angielska pisownia wybranych wyrazów np. or, reflux, ball milling, mixer mill (strona 12, 55, 65, 117);
2. Doktorantka jest niekonsekwentna, jeżeli chodzi o wykorzystywaną w pracy skalę termometryczną - w części literaturowej temperatura w jakiej była prowadzona reakcja była podawana w skali Celsjusza, a w badaniach własnych w skali Kelvina. Podobną nieścisłość można znaleźć na stronie 119 dysertacji.
3. Proszę o komentarz na temat roli siarczanu magnezu jako dodatku w addycji ditiomalonianu fenylu do benzoiloakrylanu etylu (Tabela 38).
4. Na stronie 119 autorka niepoprawnie określiła produkty reakcji addycji nitrometanu do enynonów mianem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -nienasyconych związków karbonylowych.
5. W Tabeli 34 Autorka definiuje ilość użytego katalizatora za pomocą określenia „szczypta” – nie jest to szczególnie precyzyjne określenie. Sugerowałabym posługiwać się %-molowymi/gramami lub molami w celu określenia ilości wykorzystywanego katalizatora.
6. Proszę o uściślenie informacji o katalizatorze K-26, który Doktorantka na stronie 165 nazywa pochodną amidu kwasu kwadratowego, natomiast w wykazie stosowanych katalizatorów jest to pochodna selenomocznika.
7. Proszę o komentarz na temat sposobu przygotowania diastereoizomerycznych par katalizatorów K-33 i K-34.

Pragnę nadmienić, że wymienione w tekście recenzji nieścisłości o charakterze merytorycznym lub edytorskim nie wpływają na pozytywną ocenę rozprawy. Recenzowaną

pracę wyróżnia nowatorska tematyka badawcza, a także bardzo wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań naukowych. Nakreślony na początku dysertacji cel pracy został osiągnięty.

Biorąc po uwagę powyższe pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez właściwą ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym i zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie Pani mgr inż. Żanety Małej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Anna Albrecht

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni