

Poznań, dnia 2 maja 2025 roku

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Joanny Jaszczewskiej-Adamczak***„Asymetryczne epoksydowanie i reakcja tio-Michaela katalizowane chiralnymi kompleksami magnezu”***

Jednym z intensywnie eksploatowanych działów chemii organicznej jest synteza stereoselektywna, zwłaszcza w wersji asymetrycznej i katalitycznej, zapoczątkowana w latach 60 XX wieku procesem asymetrycznego uwodornienia enamidów. Efektem rozwoju syntezy asymetrycznej jest opracowanie metod pozyskiwania, w sposób kontrolowany i wysokowydajny, związków enancjomerycznie wzbogaconych lub wręcz czystych. Ten ostatni parametr – czystość enancjomeryczna – ma szczególne znaczenie w przypadku związków o aktywności biologicznej, gdzie często tylko jeden z enancjomerów jest eutomerem a drugi, w najlepszym przypadku, dystomerem.

Zależnie od rodzaju użytego katalizatora można wyróżnić dwa wiodące trendy w syntezie asymetrycznej: katalizę kompleksami metali, głównie należącymi do grup przejściowych i katalizę „małymi” cząsteczkami organicznymi (tzw. „organokatalizę”). Niezależnie od faktu, że ten podział jest bardzo ogólny i – biorąc pod uwagę mechanizm reakcji – nie zawsze jednoznaczny, każde z podejść do syntezy związków enancjomerycznie wzbogaconych ma zalety i wady. Krytyka katalizy metalami należącymi do grup przejściowych dotyczy głównie wysokich kosztów, (potencjalnej) toksyczności, a co za tym idzie – dużego obciążenia dla środowiska. Z kolei „małe cząsteczki organiczne” nierzadko charakteryzują się masami molowymi kilkakrotnie przewyższającymi masy molowe substratów i produktów, skomplikowaną strukturą, a reakcje „organokatalityczne” wymagają (z reguły) większych ilości katalizatora. Wykorzystanie w roli katalizatorów, zamiast kompleksów metali grup przejściowych, ich odpowiedników, tj. relatywnie tanich i nietoksycznych kompleksów metali grup głównych, stanowi jeden z interesujących współczesnych trendów syntezy stereoselektywnej.

Wśród pierwiastków najczęściej badanych pod kątem katalitycznej aktywności w reakcjach asymetrycznych znajduje się, m.in.: magnez. Badania składające się na pracę doktorską mgr inż. Joanny

Prof. dr hab. Marcin Kwit
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
tel. +48 61 829 16-89
Marcin.Kwit@amu.edu.pl

www.stereochemia.amu.edu.pl

Jaszczewskiej-Adamczak wpisują się w wyżej wymieniony trend i poświęcone zostały wykorzystaniu chiralnych kompleksów magnezu w dwóch typach reakcji – reakcji utleniania i reakcji sprzężonej addycji. Recenzowana praca została wykonana pod kierunkiem prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego, w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, a badania były realizowane w ramach projektu OPUS Narodowego Centrum Nauki: „Cynk zamiast metali szlachetnych: enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia wiązań węgiel–węgiel z zastosowaniem kompleksów cynku”, co – jak mi nie mam – było naturalnym rozwinięciem tematyki grantu.

Do tej pory Pani mgr inż. Joanna Jaszczevska-Adamczak jest współautorką czterech publikacji, jednej w topowym czasopiśmie *Angewandte Chemie – International Edition*, dwóch w wysoko notowanym czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis* i publikacji przeglądowej w czasopiśmie *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*.

Doktorantka zdecydowała się przedstawić dysertację w formie komentarza do publikacji, co z pewnością jest dogodne dla Autorki, ale znacznie mniej dla recenzenta, bo sprowadza go do roli arbitra mającego wycenić na ile wkład Autorki w publikacje uprawnia ją do otrzymania stopnia doktora.

Jako podstawę dysertacji mgr inż. Joanna Jaszczevska-Adamczak wybrała prace opublikowane w czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis*.

Zanim czytelnik zapozna się komentarzem Autorki, czeka go lektura wstępu literaturowego poprzedzonego krótkim przewodnikiem po dysertacji. Wstęp literaturowy został podzielony na cztery części, z których pierwsza pełni rolę wprowadzenia do pracy. Następnie Doktorantka skupiła się na omówieniu wybranych przykładów reakcji asymetrycznych katalizowanych kompleksami magnezu. Reakcje te zostały podzielone według dwóch kluczy – pierwszym był sposób generowania chiralnego kompleksu, drugim rodzaj użytego liganda. Pozostałe części opisu poświęcone zostały reakcjom epoksydowania alkenów z grupą elektronoakceptorową i reakcji tio-Michaela.

Wstęp literaturowy potwierdza dobre rozeznanie Autorki w obszarze syntezy asymetrycznej. Wbrew obawom nie jest to spis dokonań innych, ale Autorka wskazuje na zalety i wady konkretnych wariantów reakcji. Strona graficzna (może poza Schematem 15) jest bez zarzutu, pewne zastrzeżenia mam do użytych sformułowań, które nie zawsze są zręczne (np.: „obfitość wydajnych ścieżek”, „wyjście na wprost”, „wyjaśnienie struktury”). Enancjoselektywność raczej charakteryzuje proces, produkt może być ewentualnie wzbogacony enancjomerycznie.

W komentarzu do publikacji Doktorantka opisała badania nad syntezą enancjomerycznie wzbogaconych α,β -epoksyketonów i nad reakcją asymetrycznej addycji tioli do α,β -nienasyconych ketonów. W szczegółowy sposób opisany został proces optymalizacji warunków każdego z procesów, dobór katalizatora, wreszcie zakres stosowalności reakcji, tu ujęty jako tolerancja substratowa. W obydwu przypadkach badane były modyfikacje olefiny, w przypadku reakcji tio-Michaela również rodzaj tiolu. Wspólnym mianownikiem obydwu prac jest wykazanie, że najbardziej efektywnym układem katalitycznym jest dwucentrowy kompleks profenolu z magnezem. Wyniki otrzymane dla

obydwu typu reakcji można określić jako wahające się od doskonałych (wysokie wydajności i wysokie nadmiary enancjomeryczne produktu) przez satysfakcjonujące do zupełnie niesatysfakcjonujących, gdy reakcja nie prowadziła do oczekiwanych produktów.

W przypadku obydwu reakcji przebadana została pokaźna liczba substratów co pozwala na wyrobienie poglądu odnośnie ograniczeń tych procesów, a przynajmniej opisywanych w komentarzu wersji.

O ile użyteczność enancjomerycznie wzbogaconych epoksyenonów w syntezie stereoselektywnej może być większa, to wyniki uzyskane dla drugiej reakcji wydają się (przynajmniej dla mnie) ważniejsze, przynajmniej z punktu widzenia poznawczego. W pełni zgadzam się z Autorką, że praca w poświęcona badaniom nad reakcją tio-Michaela jest precedensowym opracowaniem, w którym opisano wyniki dla tak szerokiego i zróżnicowanego zakresu substratów. Dodatkową zaletą jest wykazanie, że reakcje katalizowane kompleksami magnezu stanowią dogodną alternatywę dla metod „organokatalitycznych”.

Prace stanowiące podstawę dysertacji były poddane wnikliwym recenzjom, jednakże po ich lekturze a zwłaszcza po lekturze komentarza do nich nasuwają się następujące spostrzeżenia. Tytuł dysertacji jest bardzo ogólny, nie odzwierciedlający w pełni zakresu pracy. Nie przekonuje mnie forma komentarza, który w dużym stopniu powiela informacje zawarte w publikacjach. Moim zdaniem rolę komentarza lepiej spełnia rozdział zatytułowany „Przewodnik po pracy doktorskiej”.

Szkoda, że w opisie badań własnych zabrakło pogłębionej analizy wyników, nawet spekulatywnej, np.: nie jest dla mnie jasne, dlaczego chalkon zawierający grupę OMe (oznaczony jako **EN11**) nie ulegał epoksydowaniu, podczas gdy **EN12** (zawierający grupę OPh) już tak. Dlaczego jedna grupa metylowa (**EN2**) hamuje reakcję, ale w przypadku trzech, produkt powstaje w śladowych ilościach. Dlaczego w przypadku niektórych produktów obserwowana jest zmiana konfiguracji absolutnej – co trudno jest powiązać z proponowanym mechanizmem. Oczekiwałbym, że to właśnie w komentarzu pojawiają się odniesienia do precedensów literaturowych (opisanych wcześniej w części literaturowej) i komentarz wyraźnie wskaże na te aspekty, które w opinii Doktorantki stanowią o przewadze opracowanych przez Doktorantkę wariantów reakcji nad innymi.

W przypadku drugiego fragmentu badań oprócz optymalizacji i wykazania zakresu stosowalności reakcji, Doktorantka podjęła próby przeprowadzenia pewnych studiów mechanistycznych. Jest to cenna inicjatywa, gdyż z reguły chemicy koncentrujący się na pracy eksperymentalnej tę część badań traktują, oględnie mówiąc, powierzchownie. W przypadku badań przeprowadzonych przez Doktorantkę (we współpracy) mam wrażenie, że zbyt dużo wagi poświęcone zostało termodynamice a za mało kinetyce.

Chcę podkreślić, że te uwagi nie mają na celu umniejszenia osiągnięć Doktorantki, natomiast liczę, że będą one przyczynkiem do dyskusji w trakcie publicznej obrony.

Bazując na oświadczeniach współautorów i komentarzu, oceniam, iż wkład Doktorantki w prace będące podstawą dysertacji był dominujący. Autorka wykazała się dobrą znajomością

współczesnej syntezy asymetrycznej i obecnie wiodących w niej trendów. Koncepcja i realizacja badań były dobrze przemyślane a ciekawa i perspektywiczna tematyka badań daje szanse na ich kontynuację w przyszłości.

Mimo podniesionych powyżej kwestii, prace współautorstwa mgr inż. Joanny Jaszczewskiej charakteryzują się wysokim poziomem naukowym i bez wątpienia wnoszą istotny wkład do rozwoju metod syntezy asymetrycznej. Oczywiście zasadnym jest kwestia czy dwie prace (z czterech współautorstwa Kandydatki) będące podstawą dysertacji to dużo czy mało? Zapewne byłby możliwy wzrost ich liczby, ale niekoniecznie jakości.

Biorąc pod uwagę zarówno tematykę jak i osiągnięte wyniki, stwierdzam, iż praca doktorska mgr inż. Joanny Jaszczewskiej-Adamczak spełnia warunki stawiane przez ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz zawarte w dokumencie: „Sposób postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w Instytucie Chemii Organicznej PAN”. To upoważnia mnie do skierowania wniosku do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie mgr inż. Joanny Jaszczewskiej-Adamczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

