



Białystok 07.04.2025

Recenzja

pracy doktorskiej Pani mgr inż. Joanny Jaszczewskiej-Adamczak pt. Asymetryczne epoksydowanie i reakcja tio-Michaela katalizowane chiralnymi kompleksami magnezu

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Joanny Jaszczewskiej-Adamczak została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka Młynarskiego, wybitnego specjalisty w dziedzinie stereokontrolowanej syntezy organicznej. Przeprowadzone badania były finansowane w ramach projektu OPUS „Cynk zamiast metali szlachetnych: enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia wiązań węgiel-węgiel z zastosowaniem kompleksów cynku”.

Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Jaszczewskiej-Adamczak dotyczy wykorzystania chiralnych kompleksów magnezu do enancjoselektywnej reakcji epoksydowania i addycji tio-Michaela. Podjęty temat badawczy uważam za uzasadniony zarówno z perspektywy badań podstawowych, jak i zastosowań praktycznych. Badania te znakomicie wpisują się w aktualne światowe trendy badawcze, ukierunkowane na poszukiwanie chiralnych katalizatorów opartych na łatwiej dostępnych, tańszych i mniej toksycznych metalach niż powszechnie stosowane w katalizie asymetrycznej metale przejściowe.

Podstawą rozprawy doktorskiej są dwie oryginalne prace, stanowiące spójny zbiór tematyczny, opublikowane w czasopiśmie z listy JCR, *Advanced Synthesis & Catalysis* w 2021 (IF = 5.981) i 2024 (IF = 4.4) roku. Ideą łączącą te artykuły jest zbadanie możliwości zastosowania chiralnych katalizatorów magnezowych do asymetrycznych reakcji – epoksydowania w przypadku pierwszej publikacji i addycji tio-Michaela w przypadku drugiej oraz wykorzystanie α,β -nienasyconych ketonów, jako substratów. W obu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a w pierwszej z nich jest też jedynym autorem oprócz Promotora. Jej wiodącą rolę w prowadzonych badaniach potwierdzają także załączone do dysertacji oświadczenia współautorów obu prac. Wynika z nich, że to Ona jest współtwórczynią koncepcji badań oraz wykonawczynią większości eksperymentów i analiz. Ponadto odpowiada za przygotowanie materiałów uzupełniających do publikacji oraz za napisanie części manuskryptów. Pomimo, że rozprawa została przygotowana w postaci zbioru publikacji, dysertacja jest obszerna i liczy 112 stron. Dołączono do niej także kopie oryginalnych publikacji stanowiących jej podstawę oraz oświadczenia współautorów publikacji określające opisowo ich wkład w powstanie artykułów. Zasadnicze części pracy obejmują cel, wstęp literaturowy (66 stron), opis badań własnych zakończony podsumowaniem (22 strony) i spis literatury cytowanej. Całość uzupełniają: spis publikacji i wystąpień konferencyjnych Doktorantki dokumentujące Jej dotychczasowe osiągnięcia, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz niepodlegający ocenie suplement zawierający charakterystykę α,β -epoksyketonów, które nie zostały opisane w publikacji **P1**.

Na początku rozprawy, w rozdziale zatytułowanym *Cel i zakres pracy*, Autorka przedstawia zwięzłe cel badań oraz uzasadnia wybór zaproponowanej strategii opierając się na doniesieniach literaturowych, które stanowiły inspiracje do zaplanowania Jej projektu doktorskiego. Dalej, w kolejnych rozdziałach

wstępu literaturowego Doktorantka omawia budowę i metody otrzymywania chiralnych kompleksów magnezu, które znalazły zastosowanie w katalizie asymetrycznej oraz przedstawia ostatnie dokonania dotyczące asymetrycznego epoksydowania z udziałem katalizatorów magnezowych oraz asymetrycznego wariantu reakcji tia-Michaela. W oddzielnych podrozdziałach znalazło się także uzasadnienie wyboru akurat tych dwóch przekształceń jako przedmiotu badań, wskazujące duże znaczenie produktów tych reakcji, epoksydów i sulfidów, szczególnie, w wersji optycznie czystej jako intermediatów w syntezie różnorodnych pochodnych. Zakres tematyki poruszanej w części literaturowej jest trafnie dobrany i dostarcza czytelnikowi odpowiedniej „bazy” do zrozumienia problematyki badawczej podjętej przez Doktorantkę.

Następna część rozprawy, w której Autorka omawia wyniki badań własnych jest podzielona zgodnie z materiałem poszczególnych artykułów i ułożona według kolejności ich publikowania. Opis badań zawartych w pierwszej publikacji Doktorantka rozpoczyna od przedstawienia celu podjętych prac, którym było opracowanie metodologii otrzymywania enancjomerycznie wzbogaconych epoksydów z α,β -nienasyconych ketonów z wykorzystaniem chiralnych kompleksów magnezu. Ta część badań to przykład przemysłanego, dobrze zaplanowanego i konsekwentnie zrealizowanego projektu naukowego. Systematyczne i kompleksowe badania przeprowadzone przez Autorkę pozwoliły na wskazanie najbardziej efektywnego katalizatora, zoptymalizowanie warunków reakcji, a także określenie zakresu stosowalności. Realizując tą część projektu pani mgr inż. Jaszczewska-Adamczak przetestowała 14 kompleksów magnezowych i zbadała w zoptymalizowanych przez siebie warunkach reakcje epoksydowania katalizowane kompleksem magnezu z ligandem ProFenolowym (**(R,R)-L10.a-1-Mg-nBu**) aż 69 strukturalnie zróżnicowanych alkenów. Oprócz α,β -nienasyconych ketonów zawierających różne podstawniki przetestowane zostały też olefiny zawierające wiązanie podwójne sprzężone z grupą nitrową czy sulfonową, jak również alkohol allilowy nieposiadający takiego sprzężenia. Niestety związki te okazały się niereaktywne w opracowanych warunkach epoksydowania. Nasuwa mi się pytanie, dlaczego wśród tak szeroko przebadanych substratów nie było przedstawicieli α,β -nienasyconych estrów czy nityli.

W kolejnym rozdziale *Badań Własnych* Autorka przedstawia materiał z publikacji **P2** dotyczący wykorzystania chiralnych kompleksów magnezu w reakcji addycji tia-Michaela do α,β -nienasyconych ketonów. Także w tym przypadku Doktorantka podeszła do postawionego zadania bardzo metodycznie i kompleksowo. W pierwszej kolejności w modelowej reakcji *E*-chalkonu i fenylometanotolu przetestowała serię kompleksów magnezu generowanych *in situ* z chiralnych *N*- i/lub *O*-donorowych ligandów oraz związków magnezu, $n\text{Bu}_2\text{Mg}$ lub $\text{Mg}(\text{OTf})_2$. Kompleks (**(R,R)-L10.a-1-Mg-nBu**), najbardziej efektywny w przypadku reakcji epoksydowania enonów, okazał się także najlepszym katalizatorem dla badanej reakcji tia-Michaela, pozwalając otrzymać produkt z wysoką wydajnością i enancjoselektywnością. W związku z tym Doktorantka przeprowadziła szczegółową optymalizację warunków modelowej reakcji zachodzącej z udziałem tego związku oraz przetestowała aktywność jego analogów zawierających różne podstawniki w pierścieniu benzenowym ProFenolowego ligandu. Badania te potwierdziły najwyższą aktywność kompleksu (**(R,R)-L10.a-1-Mg-nBu**) dla badanej reakcji addycji. Ostatni etap badań polegał na sprawdzeniu zakresu stosowalności opracowanej asymetrycznej addycji tia-Michaela. Autorka przetestowała reakcje 27 różnych α,β -nienasyconych ketonów oraz 30 tioli, co potwierdziło dużą tolerancję substratową opracowanej metody. W większości przypadków żądane sulfidy zostały otrzymane z dobrymi wydajnościami i wysoką enancjoselektywnością. Ponadto, przy współpracy z mgr Pauliną Baczewską, przeprowadzono próbę wyjaśnienia stereochemii analizowanej reakcji przy użyciu metod obliczeniowych. W ostatnim rozdziale *Badań Własnych* Doktorantka zwięźle podsumowuje wyniki swojej pracy badawczej wskazując, Jej zdaniem, najważniejsze osiągnięcia.

Przedstawione w obu pracach wyniki badań oceniam wysoko. Opracowane metodologie enancjoselektywnej epoksydacji i addycji tia-Michaela wnoszą znaczący wkład w rozwój katalizy asymetrycznej z wykorzystaniem chiralnych kompleksów metali. Obie publikacje zostały już poddane szczegółowej ocenie recenzentów i wydawców w renomowanym wydawnictwie.

Z obowiązku recenzenckiego, przedstawiam poniżej kilka zauważonych przeze mnie niedociągnięć i pomyłek, a także wątpliwości, które nasunęły mi się podczas lektury pracy. Część wymienionych uwag ma charakter techniczny i bardzo proszę do takich się nie odnosić.

- Autorka nazywa reakcje addycji tioli do α,β -nienasyconych ketonów reakcją tio-Michaela, co wydaje mi się błędem. W związku z tym, że siarkowy nukleofil zastępuje nukleofil węglowy, obecny w klasycznej addycji Michaela, reakcja ta powinna być nazywana reakcją tia-Micheala.
- Na rysunku 1 (str. 12) nie przedstawiono struktury protoporfiryny IX, jak sugeruje to podpis pod rysunkiem.
- Czy związek pośredni III, strona 36 powstaje według cyklizacji 5-egzo-dig?
- Str. 52: „metod uzyskiwania optycznie czynnych β -cyjano adduktów 54, które dalej można w prosty sposób przekształcić w ważne produkty czy półprodukty, takie jak kwasy γ -aminomasłowe (analogi GABA), czy związki 1,2-dikarboksylowe.” Przypuszczam, że Autorka miała na myśli pochodne 1,4-dikarboksylowe.
- Autorka używa obecnie niezalecanych nazw 2-propanol, 3-nonen-2-on, zamiast propan-2-ol, non-3-en-2-on.

Mankamentem ocenianego opracowania jest jego strona językowa i edytorska. Miejskami, można odnieść wrażenie, że Autorce zabrakło czasu na korektę językową tekstu. W dysertacji pojawiają się błędy literowe (np. na stronach 6, 7, 69, 85, 86, 94 i innych), interpunkcyjne, usterki gramatyczne (np. na stronach 9, 14, 16, 18, 21, 23, 32, 38, 57, 67, 74), a także niezręczności stylistyczne (np. końcowy produkt, wyjściowy substrat, „wydajności otrzymanych β -ketosulfidów”, „enancjoselektywność głównego diastereoizomeru”) i wyrażenia żargonowe (np. przyzwoita wydajność, pożądany produkt, „Na warsztat wziął reakcję otwarcia pierścienia ...”). Przypisy bibliograficzne nie zostały ponumerowane kolejno przez cały tekst i numery odnośników literaturowych pojawiają w tekście w przypadkowym porządku (np. na stronach 11, 12 i pozostałych). Doktorantka nie powołuje się w tekście rozprawy na niektóre pozycje zamieszczone w spisie literatury (np. pozycje literaturowe pod numerem 4, 5) i w wielu miejscach autoreferatu brakuje odniesień do literatury.

Te niedociągnięcia nie umniejszają jednak wartości naukowej pracy i nie mają wpływu na moją pozytywną końcową ocenę rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Joanny Jaszczewskiej-Adamczak.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe i wymogi ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym – Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DzU z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). W związku z tym składam do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie wniosek o dopuszczenie Pani mgr inż. Joanny Jaszczewskiej-Adamczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agnieszka Wójtkelewa