

prof. dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska
Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50 370 Wrocław
tel. 71 320 2410
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl



Wydział
Chemiczny
Politechniki
Wrocławskiej

Wrocław, 20 maja 2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Josepha Patricka Milтона, zatytułowanej „Photochemical Generation of Carbenes and Radicals for C-C and C-X Bond Formations at the α -Position to the Carbonyl Moiety”, wykonanej w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

W tak piękny, słoneczny dzień, gdy pełna optymizmu przystępuję do pisania recenzji, nadchodzi mnie refleksja, w jak niewielkim stopniu potrafimy wykorzystać darmowe i powszechnie dostępne źródło energii, jakim jest Słońce. Choć przybywa paneli fotowoltaicznych, nadal ich efektywność i trwałość pozostawiają sporo do życzenia. Reakcje fotochemiczne – oczywiście wykorzystujące inne źródła światła – są stosowane w przemyśle (np. synteza chlorku benzylu z toluenu, fotopolimeryzacja), jednak nadal poszukiwane są nowe procesy i katalizatory, pozwalające na prowadzenie w kontrolowany i wydajny sposób różnych użytecznych transformacji. Łagodne warunki reakcji umożliwiają zastosowanie wrażliwych substratów, a przekształcenia zachodzą nierzadko z dużą selektywnością, co ma znaczenie zwłaszcza w kontekście projektowania złożonych układów biologicznie aktywnych. W te poszukiwania wpisuje się praca doktorska pana mgr. Josepha Milтона, wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod promotorską opieką prof. dr hab. Doroty Gryko.

Przedłożone do oceny opracowanie stanowi poprzedzony streszczeniami w języku angielskim i polskim oraz anglojęzycznym przewodnikiem monotematyczny cykl artykułów. Składają się na niego udziały w rozdziale przeglądowym w *Topics in Heterocyclic Chemistry* i trzech publikacjach oryginalnych (*Chemical Communications*, *Chemistry – A European Journal* oraz *ACS Organic & Inorganic Au*). W trzech spośród wymienionych artykułów Doktorant jest pierwszym autorem (w dwóch przypadkach jedynym współautorem jest prof. Dorota Gryko). Według złożonego przez niego, a poświadczonego przez panią promotor oświadczenia, odpowiadał on za opracowanie rozdziału przeglądowego oraz przeprowadzenie większości badań eksperymentalnych w dwóch artykułach i części w trzecim (*Chem. Eur. J.*), a także współtworzenie koncepcji pracy z *ACS Org. Inorg. Au*. Jest to zgodne z deklaracjami pozostałych współautorów, w związku z czym przedstawienie cyklu złożonego z czterech publikacji jako materiału rozprawy doktorskiej mgr. Josepha Milтона jest w pełni zasadne.

Przewodnik stanowi około 30 stron bogato ilustrowanego tekstu, stanowiącego przygotowanie czytelnika do lektury artykułów. Opisy poszczególnych publikacji są dość zwięzłe, zawierają skrótkowe przedstawienie wyników, ale także pewne dopowiedzenia i uzupełnienia. Autor rozpoczyna od przedstawienia celu pracy, którym była eksploracja reakcji tworzenia wiązań C-C i C-X w pozycji α względem grupy karbonylowej substratów z wykorzystaniem generowanych fotochemicznie karbenów bądź rodników. Stosunkowo rozbudowany wstęp teoretyczny koncentruje się głównie na otrzymywaniu i reaktywności związków diazowych, stanowiących również główne reagenty stosowane w pracach Doktoranta. W tym przeglądzie literatury Autor pokazuje swoje dobre rozeznanie w poruszanej problematyce, dodatkowo udokumentowane publikacją przeglądową, w której nacisk położony był na

tworzenie układów heterocyklicznych. W skrótownym, z konieczności, ujęciu tematu pojawiło się pewne uproszczenie w opisie wolnych rodników na stronie 28: nie wszystkim przypisuje się hybrydyzację sp^2 z wolnym elektronem na orbitalu p , np. dla rodnika trifluorometylowego przyjmuje się hybrydyzację sp^3 .

W dalszej części w syntetyczny sposób mgr Joseph Milton przedstawił najważniejsze wyniki, które znalazły się w trzech pracach eksperymentalnych, poprzedzając każdy z opisów dodatkowym wprowadzeniem literaturowym. W tekście nie zabrakło pewnej dozy krytycyzmu i dystansu do uzyskanych wyników, Autor dostrzega kwestie niejasne i nie do końca wyeksplorowane, dodaje też informacje nieopublikowane, co uważam za cenne uzupełnienie. Przewodnik kończy jednostronnicowe podsumowanie oraz skrupulatnie opracowany spis cytowanej literatury, liczący 105 pozycji.

W dalszej części rozprawy znajdują się kopie czterech publikacji. Artykuły te przeszły już oczywiście przez proces recenzji w czasopismach i trudno doszukiwać się w nich poważniejszych błędów poza literówkami („4-fluoro-substituted hyrazones”, „Complexe cases”, „with slightly reduce dr (9 : 1)”). Za niewłaściwe uważam jednak nazywanie sultamów (cyklicznych sulfonamidów) sulfotlenkowymi analogami („sulfoxide analogues” w tytule publikacji) diazowych pochodnych chinoliny i mówienie o zastąpieniu grupy karbonylowej fragmentem sulfotlenkowym (w streszczeniu i w tekście); powinno to być raczej ugrupowanie sulfonowe (praca z *ACS Organic&Inorganic Au*). Z kolei w artykule z *Chem. Eur. J.* we fragmencie opisującym Schemat 5B pojawia się ester alaniny (w zasadzie jego sól) opatrzonej numerem 4, a powinno to być 5.

Najobszerniejszą częścią opracowania (stanowiącą ponad połowę objętości) są załączone materiały uzupełniające do trzech prac eksperymentalnych. Mimo że Autor zrezygnował z prezentacji widm NMR, i tak otrzymujemy 140 stron wypełnionych głównie opisami syntez, optymalizacji eksperymentów katalitycznych, badań mechanistycznych oraz charakterystyki fizykochemicznej otrzymywanych związków. Nie zabrakło również zdjęć przedstawiających stosowaną aparaturę. To zestawienie to swoisty odpowiednik części eksperymentalnej rozprawy doktorskiej w tradycyjnej formie. Pokazuje opanowanie warsztatu przez chemika-syntetyka, a zgodnie z oświadczeniami to właśnie mgr Joseph Milton odpowiadał za przygotowanie tych materiałów do prac z *Chem. Comm.* oraz *ACS Org. Inorg. Au*. Czytając tę część, można docenić jego systematyczność i pracowitość, w obu pracach występuje po ok. 40 nowych związków, które należało zbadać, przeanalizować ich widma, a następnie je opisać.

Przewodnik napisany jest poprawnym językiem naukowym. Ponieważ angielski jest, jak przypuszczam, językiem ojczystym doktoranta, można sądzić, że pojawiające się błędy wynikają z przeoczeń czy też dokonywanych w pośpiechu zmian, np. na str. 28 czytamy: „Free radicals (...) are fundamental reactive intermediates in organic chemistry that bears, typically, a singular free electron.”, a na str. 33: „fewer but larger micelles ones are formed”. W paru miejscach wątpliwości budzi używana terminologia: w streszczeniu mowa o „diastereoselektywnych aminach („highly diastereoselective amines”), podczas gdy pojęcie diastereoselektywności odnosi się do procesu, nie do jego produktów. Z kolei w polskim streszczeniu zamiast 4-diazo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazyn-3(4*H*)-onów 1,1-dioksydów lepiej brzmiałyby ditlenki lub dioksydy tychże benzotiazynonów.

Wspomniałam już, że tekst przewodnika jest bogato zilustrowany – to aż 37 barwnych schematów i 7 rysunków. Stosowany konsekwentnie klucz kolorystyczny ułatwia śledzenie losów poszczególnych syntonów w trakcie przebiegu reakcji. Czasem (oczywiście nie nadmiernie) utrudnia to inna orientacja substratu i produktu (Schemat 17, a także grafika w publikacji z *Chem. Eur. J.*). W Schemacie 9 mamy zarówno fioletowe diody, jak i bliżej nieokreślone „światło”, warto byłoby to doprecyzować. Poprawy wymagałby mechanizm przedstawiony Schematem 33, w którym po usunięciu N_2 nadal odpowiedni fragment pozostaje przyłączony do substratu.

A oto pytania, które nasunęły mi się po lekturze rozprawy:

1. We wstępie czytamy, że sposób generowania karbenu wpływa na jego strukturę elektronową, co ma wpływ na przebieg reakcji z jego udziałem. Czy Autorowi znany jest przypadek zastosowania dla tego samego substratu (źródła karbenu) światła o różnej długości fali – z fotouczulaczem i bez, prowadzące do różnych produktów?

2. Produkty cyklopropanowania otrzymywane są po chromatografii w postaci mieszaniny stereoizomerów *E* i *Z* (w zasadzie pojęcia *cis* i *trans* powinny być stosowane jedynie dla wskazania względnej orientacji identycznych podstawników). Czy w żadnym przypadku nie udało się ich preparatywnie rozdzielić? Jak określano nadmiar diastereomeryczny w przypadku, gdy nie uzyskano rozdzielenia metodą chromatografii gazowej?

3. W jaki sposób określona została konfiguracja głównych diastereomerów (w przypadku związków nieopisanych w literaturze), otrzymywanych w reakcji cyklopropanowania oraz w reakcji HAT? Nie ma takiej informacji ani w publikacjach oryginalnych, ani w materiałach uzupełniających.

Powyższe pytania i przedstawione wcześniej uwagi nie zmieniają mojej wysokiej oceny pracy doktorskiej, poszerzającej gamę możliwych zastosowań reakcji fotochemicznych z udziałem prekursorów karbenów lub rodników. Doktorant przetestował zarówno nowe reakcje, warunki (środowisko wodne/micelle), jak i niebadane wcześniej reagenty, a wprowadzenie i sprawdzenie nowych źródeł, może niekoniecznie bardziej skutecznych od wcześniej stosowanych, jest niewątpliwie mocną stroną tej pracy. Jej efektem jest też otrzymanie i scharakteryzowanie nowych produktów reakcji fotochemicznych, to kilkadziesiąt nieopisanych dotychczas w literaturze pochodnych cyklopropanowych, izochinolinowych i 1,3,5-trioksanu. Warto zwrócić uwagę, że są to związki chiralne, a w przypadku obecności dwóch centrów stereogenicznych Autor otrzymywał je na ogół z dużą diastereoselektywnością. Wykazał też możliwość usunięcia chiralnego pomocnika i uzyskania pochodnej D-feniloalaniny w postaci pojedynczego enancjomeru. Tekst rozprawy dowodzi, że mgr Joseph Milton ma ugruntowaną wiedzę z zakresu chemii organicznej, katalizy i spektroskopii oraz opanował stosowane w tych dziedzinach procedury eksperymentalne i techniki analityczne.

Oprócz publikacji wchodzących w skład rozprawy Doktorant jest współautorem pracy w czasopiśmie *Tetrahedron* w 2021 roku. Jego całkowity dorobek (5 artykułów w dobrych i bardzo dobrych czasopismach) na tym etapie kariery naukowej, na jakim się znajduje, należy uznać za ponadprzeciętny. Brak w tekście rozprawy informacji o jego wystąpieniach i prezentacjach plakatowych na konferencjach. Badania realizował w ramach stypendium w grantzie Unii Europejskiej „PhotoReAct” w programie ramowym Horyzont 2020, zorientowanym na wykorzystaniu procesów fotochemicznych w syntezie organicznej.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona praca spełnia wszystkie określone przepisami oraz zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Tym samym składam wniosek o dopuszczenie mgr. Josepha Milтона do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

E. Wójcieszko