



Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny

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

Wrocław, 8 sierpnia 2024 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Wincenciuk,
z tytułowanej „Witamina B₁₂ jako efektywny katalizator fotochemicznych funkcjonalizacji olefin”,
wykonanej w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska powstała w zespole kierowanym przez prof. dr hab. Dorotę Gryko, który od kilkunastu lat eksploruje możliwości wykorzystania w katalizie witaminy B₁₂. Związek ten najwyraźniej nie ujawnił jeszcze całego swojego potencjału, badane są kolejne reakcje, nierzadko prowadzące do produktów o złożonej budowie. Jednocześnie widoczne jest dążenie do uwzględniania wymagań Zielonej chemii, na przykład do prowadzenia reakcji w roztworach wodnych. Nie inaczej jest przypadku pracy pani mgr Aleksandry Wincenciuk.

Jako swoją pracę dokorską przedstawiła ona zbiór złożony z rozdziału w książce wydanej przez Wiley-VCH oraz dwóch artykułów oryginalnych. Jeśli zastosować analogię chemiczną, że trzy atomy mogą utworzyć strukturę cykliczną – pierścień, to można uznać, że trzy prace są wystarczające do utworzenia cyklu – to absolutne minimum. W publikacjach, które trafiły do bardzo dobrych czasopism: *Journal of the American Chemical Society* i *Synthesis* Doktorantka jest pierwszą autorką (w drugim przypadku – jedną z dwóch równorzędnych). Analiza oświadczeń autorskich wskazuje, że odpowiadała ona za przygotowanie ok. połowy rozdziału przeglądowego (4 podrozdziały); w przypadku pracy w *Synthesis* uczestniczyła w określeniu koncepcji badań, optymalizacji reakcji cyklizacji i określenie zakresu reakcji katalitycznej z alkenami ubogimi w elektrony (13 pochodnych), pomiarach MS, interpretacji wyników i redakcji manuskryptu. Największy wydaje się udział Doktorantki w artykule z *J. Am. Chem. Soc.* – syntezy, reakcje katalityczne, optymalizacje, a także udział w tworzeniu koncepcji badań, interpretacji wyników i pisaniu tekstu. Na tej podstawie można uznać, że przedstawiony cykl może stanowić podstawę rozprawy doktorskiej pani Wincenciuk, choć wydaje mi się, że w przypadku stosunkowo niewielkiej ilości wyników lepsza byłaby forma tradycyjna, w której można umieścić również rezultaty niepublikowane i przedyskutować koncepcje, których realizacja się nie powiodła.

Cykl publikacji zaopatrzonej jest w blisko 50-stronicowy przewodnik, który rozpoczyna sformułowanie celu pracy. Zadaniem Autorki było poszerzenie zastosowań katalitycznych witaminy B₁₂ o reakcje fotochemicznej funkcjonalizacji alkenów prowadzone z wykorzystaniem niemodyfikowanej formy kobalaminy, również w układach micelarnych. Wstęp literaturowy poświęciła Autorka, co zrozumiałe, strukturze witaminy B₁₂ oraz katalitycznym zastosowaniom jej i jej analogów, wskazując na ich aktywność i

uniwersalność. Jednocześnie zwróciła uwagę na stosunkowo mało eksplorowany obszar, czyli zastosowanie układów micelarnych, które pozwalają na użycie form katalizatora rozpuszczalnych w wodzie oraz organicznych reagentów. Wstęp wskazuje na dobrą orientację Doktorantki w opisywanej tematyce, we właściwy sposób prezentuje ona zakres substratowy, w niektórych przypadkach optymalizację warunków oraz mechanizm działania katalizatora.

Omówienie prac składających się na pracę doktorską mgr Aleksandra Wincenciuk rozpoczyna od kilkudziesięciu ledwie opisu rozdziału przeglądowego, dotyczącego wykorzystania układów micelarnych w fotokatalizie. Co prawda część zagadnień ujętych w tej monografii została przedstawiona we wstępie literaturowym (część 5.2.3), jednak tylko dla witaminy B₁₂. Oczywiście nie jest to praca oryginalna, przedstawiająca wyniki badań Doktorantki, ale skoro została włączona do cyklu, warto ją było omówić nieco obszerniej, choćby w ramach wstępu literaturowego.

Szerzej prezentuje Doktorantka wyniki zamieszczone w artykule opublikowanym w *Synthesis*. W pierwszej kolejności przedstawiła swoją pracę nad dopracowaniem warunków reakcji cyklizacji bromoalkenu zawierającego ugrupowanie tosyłowe. Optymalizacja pozwoliła otrzymać w przewodzie produkt z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym. Ważnym osiągnięciem było określenie możliwości przeprowadzenia reakcji następczej z alkenami ubogimi w elektrony, która pozwoliła na otrzymanie szeregu pochodnych z wydajnością sięgającą 95%. Za interesujące można uznać również powstawanie produktu zawierającego dwa pierścienie pirolidynowe z substratu nienasyconego z grupą sulfonową.

Najobszerniejszy opis przedstawia główne osiągnięcie pracy – skuteczne przeprowadzenie katalizowanej cyjanokobalaminą reakcji addycji rodnikowej bromoalkanu do alkenylozwiązku połączonej z migracją grupy fenylowej, przebiegającej w obecności światła w układzie micelarnym. Autorka przeprowadziła optymalizację warunków reakcji oraz sprawdziła wpływ struktury substratów na jej przebieg. Dzięki współpracy ze specjalistami w dziedzinie pomiarów NMR oraz obliczeń teoretycznych potwierdziła prawdopodobny mechanizm reakcji zachodzącej na granicy miceli, dodatkowo wsparty eksperymentami przeprowadzonymi z użyciem spektrometrii mas.

Ostatnią część przewodnika stanowi spis cytowanej literatury, obejmujący 98 artykułów, w większości z ostatnich dwudziestu lat. To nie dziwi, biorąc pod uwagę, że dopiero niedawno zwrócono uwagę na możliwości wykorzystania witaminy B₁₂ w katalizie. Spis sporządzony jest starannie, zauważyłam jedynie brak jednego nazwiska w odnośniku numer 12.

Przewodnik ilustrują schematy przekształceń, których śledzenie ułatwia zastosowanie kolorów. Z nielicznych błędów wymienię brak symbolu jodu we wzorze substratu w Schemacie 13; w tym samym schemacie we wspólnym wzorze związków **26a-c** zabrakło symbolu X. W Schemacie 33 i towarzyszącym mu tekście występuje kompleks opisany jako Co(selen) – to oczywiście miał być Co(salen).

Przewodnik napisany jest generalnie poprawnym językiem naukowym. Niezbyt liczne są błędy lub mniej zręczne sformułowania, takie jak: „kobalaminy jako bardziej przyjaznego dla środowiska naturalnego, katalizatora” (str. 21 – bardziej niż ...?), „pozwalają na zagłębienie wiedzy” (str. 46), „z posiadającą niedobór elektronów olefiną” (str. 48, posiada się coś cennego), „co-surfaktanty (str. 54)”. Wątpliwość budzi zdanie: „Co więcej, opracowana metodologia pozwala na oszacowanie zawartości etylenu w benzynie ołowiowej i bezołowiowej.” (str. 44 – w oryginalnej pracy to nie był etylen). Interpunkcja nie jest mocną stroną Autorki, przecinki w niektórych zdaniach złożonych stawiane są w sposób przypadkowy, co nie ułatwia lektury.

Oto kilka pytań i komentarzy, które przyszły mi na myśl, gdy zapoznawałam się z przewodnikiem i artykułami.

1. W przekształceniach katalizowanych naturalną witaminą B₁₂, która jest związkiem chiralnym i czystym enancjomerycznie, można oczekiwać wystąpienia indukcji asymetrycznej. Wspomina o tym Autorka we wstępie (zob. Schematy 6 i 35), przykładów dostarcza też literatura (np. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2431). Zdecydowana większość produktów reakcji, zarówno opisanych w pracy z *Synthesis*, jak i tej z *J. Am. Chem.*

Soc. jest chiralna. Czy otrzymywano je w postaci mieszanin racemicznych, czy może z jakimś, choć niewielkim, nadmiarem enancjomerycznym?

2. Część produktów reakcji opisanych w *Synthesis* ma dwa centra stereogeniczne, a więc możliwe jest istnienie diastereomerów. Jednak tylko dla związku **7d** podany jest stosunek ilości formy *cis do trans* w Schemacie 3, w kilku innych przypadkach (**7c**, **11b**, **11c**) informację taką (choć bez identyfikacji izomerów) można znaleźć w części eksperymentalnej. Jak wygląda sytuacja dla **9d**, **9l**, **11a**, **11d**, **11f**? W widmach NMR tych związków widoczny jest jeden zestaw sygnałów, czy to oznacza, że powstał selektywnie jeden diastereomer, czy drugiego nie wydzielono?

3. Trudno mi zrozumieć komentarz do wykresu przedstawionego na rysunku 6A (zarówno w przewodniku, jak i w oryginalnej pracy z *J. Am. Chem. Soc.*), wg którego ułamki molowe olefiny i bromków alkilowych w obszarze międzyfazowym osiągają minimum dla 12-węglowego łańcucha. Jeśli wykres jest poprawny, to ułamek molowy bromku monotonicznie maleje, a olefiny – rośnie, a dla 12 atomów węgla zrównują się, co przekłada się na maksymalną wydajność i konwersję.

4. Nie znalazłam w tej samej pracy komentarza dotyczącego powstawania w reakcji produktów, w których podstawnik arylowy nie uległ migracji (**10b**, **11b**, **16c**) – jakie czynniki powodują, że te związki powstają – **11b** nawet w przewodzie?

Powyższe pytania i uwagi nie umniejszają wkładu mgr Aleksandry Wincenciuk w poszerzenie zakresu zastosowań katalitycznych witaminy B₁₂. Szczególnie cenne jest wniknięcie w przebieg procesu katalitycznego w układzie micelarnym. Już sam artykuł poświęcony tej tematyce pokazuje nakład pracy Doktorantki. Oprócz zasadniczego tekstu mamy bowiem możliwość zapoznać się z materiałami uzupełniającymi (59 stron + widma NMR). Zwracam na to uwagę, ponieważ często przygotowanie tej części wymaga nie mniej wysiłku i staranności ze strony młodszych autorów artykułu niż jego zasadnicza część. Dotyczy to oczywiście obydwu prac eksperymentalnych, zawierających opisy testów optymalizacyjnych, prób mechanistycznych oraz charakterystykę fizykochemiczną związków. Mgr Aleksandra Wincenciuk wykazała się umiejętnością prowadzenia reakcji fotokatalitycznych oraz wyodrębniania i identyfikacji ich produktów na podstawie danych spektroskopowych. Na szczególną uwagę zasługują – chyba pionierskie w zespole – procesy prowadzone w układach micelarnych. Pomocne niewątpliwie było przygotowanie teoretyczne w postaci współautorstwa rozdziału w książce.

Mgr Aleksandra Wincenciuk, oprócz prac przedstawionych jako rozprawa doktorska, jest współautorką dwóch artykułów, opublikowanych w 2018 roku w *Chemistry – A European Journal*. Na jej całociowy dorobek składają się także dwie prezentacje posterowe na konferencjach międzynarodowych z lat 2021-2022. Zwraca uwagę wysoka jakość czasopism, w jakich znajdują się publikacje Doktorantki, a także fakt, że łącznie uzyskały już ponad 40 cytowań.

W mojej ocenie recenzowana rozprawa spełnia ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane pracom doktorskim. Stawiam zatem wniosek o dopuszczenie mgr Aleksandry Wincenciuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

E. Wójciszyn