



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

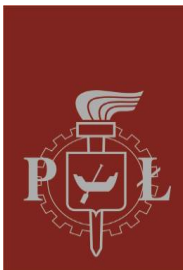
Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Potrząsaj
pt. „Kataliza witaminą B₁₂ - generowanie rodników alkilowych i acylowych”
przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
w Warszawie w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych**

Fotokataliza stanowi niezwykle użyteczne narzędzie syntetyczne, coraz chętniej wykorzystywane do efektywnego tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel oraz węgiel-heteroatom. Ta efektywna technika inicjowania transformacji chemicznych otwiera dostęp do nieklasycznych profili reakcyjnych, dając produkty o dużej użyteczności syntetycznej. Doceniając walory tej dynamicznie rozwijającej się gałęzi nowoczesnej chemii organicznej, Pani mgr Aleksandra Potrząsaj postanowiła przeprowadzić badania dotyczące wykorzystania witaminy B₁₂ w rodnikowych procesach tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel. Podjęcie przez Doktorantkę aktywności naukowej w tym dynamicznie rozwijającym się, ale jednocześnie trudnym i konkurencyjnym nurcie badawczym, uważam za bardzo cenne i w pełni uzasadnione naukowo. Zrealizowane prace doprowadziły do powstania dysertacji doktorskiej zatytułowanej „Kataliza witaminą B₁₂ - generowanie rodników alkilowych i acylowych”, która została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Doroty Gryko. Praca stanowi twórcze rozwinięcie badań naukowych, które z licznymi sukcesami są realizowane w zespole Panie Promotora rozprawy. Zakres przedłożonej mi do oceny pracy obejmował: 1) wykorzystanie witaminy B₁₂ i jej pochodnych do generowania wybranych rodników alkilowych bądź acylowych; oraz 2) zastosowanie utworzonych rodników w procesach tworzenia nowych wiązań chemicznych. Tak zdefiniowane cele pracy posiadają wyraźnie zaznaczony charakter poznawczy.

Podstawę otrzymanej do recenzji pracy doktorskiej stanowi monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem Autorki, składający się z trzech oryginalnych artykułów opublikowanych w latach 2020-2022 o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF_{2020} = 24.445$. Warto podkreślić, że jedna z prac cyklu ukazała się w bardzo prestiżowym czasopiśmie *Journal of the American Chemical Society*, co uznaję za bardzo ważne osiągnięcie Doktorantki. Dysertacja naukowa liczy 64 strony i składa się z ośmiu rozdziałów. Do najobszerniejszych należą: wstęp literaturowy (26 stron) oraz badania własne (20 stron z bibliografią). Całość uzupełniają cel i założenia pracy, podsumowanie, spis literatury, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis publikacji i wystąpień





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

konferencyjnych wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Do dysertacji dołączono wydruki oryginalnych publikacji stanowiących podstawę dysertacji wraz z ich materiałami uzupełniającymi (Supporting Information) oraz oświadczenia współautorów publikacji. Ich analiza wskazuje jednoznacznie na wiodący wkład Doktorantki w powstanie prac będących podstawą niniejszej rozprawy, szczególnie jeżeli chodzi o część eksperymentalną dysertacji. Za stworzenie koncepcji badawczej współodpowiedzialni byli również Pan dr Ociepa (którego istotny wkład został podkreślony w opisie badań własnych), Pan dr Giedyk oraz Pani prof. Gryko. Nie bez znaczenia jest również fakt, że Pani mgr Potrząsaj jest pierwszą autorką tych publikacji. Rezultaty pracy doktorskiej zostały ponadto zaprezentowane w postaci jednego komunikatu posterowego na konferencji naukowej w Halle, Niemcy, 2021. Opisanie w pracy badania zostały sfinansowane przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej w ramach projektu „Bioinspired catalysis for sustainable light-induced processes” (program TEAM), którego kierownikiem była Pani prof. Gryko.

Część literaturowa recenzowanej rozprawy została przygotowana bardzo kompetentnie i pokazuje bogatą wiedzę Doktorantki. Wyróżnia ją bardzo staranna i przejrzysta szata graficzna, a zaprezentowane przykłady stanowią cenne wprowadzenie do dalszej części opracowania. Ten fragment rozprawy poświęcony został zagadnieniu wykorzystania witaminy B₁₂ oraz jej pochodnych do generowania rodników alkilowych lub acyloowych. Autorka dokładnie omówiła budowę witaminy B₁₂ i jej właściwości katalityczne, w jasny sposób ilustrując zależność pomiędzy stopniem utlenienia jonu kobaltu w witaminie B₁₂ i jej zredukowanych formach, a ich właściwościami elektronowymi. Obszerna część wstępu literaturowego dotyczy katalizowanych przez nią procesów przebiegających z wytworzeniem rodników alkilowych jako reaktywnych związków pośrednich ulegających następczym reakcjom dimeryzacji, dehalogenacji, addycji do wiązań wielokrotnych lub innym procesom. W kontekście zaprezentowanych w tym fragmencie prac prosiłbym o komentarz dotyczący wyniku i selektywności reakcji dimeryzacji alkenów opracowanej przez van der Donka i współpracowników (Schemat 19). Jest on szczególnie zastanawiający w kontekście przedstawionego na Schemacie 20 mechanizmu reakcji, w którym utworzony pierwotnie rodnik ulega addycji do wiązania podwójnego w odpowiedniej olefinie i jednocześnie sprzeczny z wcześniejszym komentarzem Doktorantki wskazującym na czynnik steryczny jako element odpowiedzialny za brak reaktywności 1,2-dipodstawionych alkenów. W drugiej części omówione zostały katalizowane witaminą B₁₂ metody generowania rodników acyloowych. Przykłady literaturowe takich procesów są rzadsze jednak wykorzystanie witaminy B₁₂ jako katalizatora niesie ze sobą wiele zalet do których bez wątpienia należą łagodne warunki





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

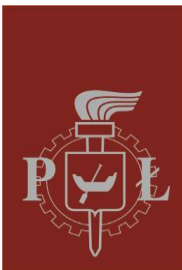
Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

reakcji oraz szeroki zakres stosowalności w odniesieniu do reakcji typu Giese, Minisci i procesów pokrewnych.

Opis badań własnych Doktorantki stanowi kolejny rozdział recenzowanej dysertacji. Rozpoczyna go fragment poświęcony regioselektywnemu otwarciu epoksydów katalizowanemu witaminą B12. Inspiracją do badań nad tym zagadnieniem była wcześniejsza praca Pani Promotor, która dotyczyła generowania rodników alkilowych z naprężonych bicyklobutanów i następczego ich wykorzystania w reakcjach z elektrofilami bądź SOMOfilami. W swoich badaniach Doktorantka postanowiła wykorzystać witaminę B₁₂ jako katalizator sterujący regioselektywnym otwarciem epoksydów od mniej wymagającej przestrzennie strony i użyć tak zgenerowane rodniki alkilowe w następczej reakcji z halogenkami aryłowymi. W pierwszym etapie badań Autorka wykazała, że witamina B₁₂ katalizuje reakcję prowadząc do otrzymania produktu w postaci pojedynczego regioizomeru. Otrzymane wyniki wyraźnie wykazały, iż podejście witaminy B₁₂ do cząsteczki epoksydu, inicjujące następcze utworzenie rodnika, ma miejsce od strony mniej zatłoczonej. W dalszej części badań Autorka przeprowadziła optymalizację warunków reakcji testując wiele różnych katalizatorów i ligandów, zmieniając czas trwania reakcji, a także rodzaj i natężenie światła. Dysponując zoptymalizowanymi warunkami reakcji Pani mgr Potrząsaj sprawdziła zakres stosowalności opracowanej metody, a także jej ograniczenia. Mechanizm reakcji został potwierdzony za pomocą obliczeń kwantowo-mechanicznych, spektrometrii mas oraz eksperymentów dodatkowych. W kontekście zrealizowanych badań zastanawia mnie możliwość wykorzystania optycznie czynnych epoksydów w opracowanej transformacji. Czy takie badania były przez Doktorantkę rozważane lub podejmowane? Jeżeli tak, to z jakim wynikiem.

Idąc o krok dalej, Autorka założyła, że proste czterocłonowe związków heterocykliczne zawierające w swojej budowie atom tlenu mogą również zostać wykorzystane jako prekursorzy rodników alkilowych. Wstępne obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały jednak, że energia swobodna Gibbsa tego procesu jest dwukrotnie wyższa w porównaniu z analogiczną energią obliczoną dla epoksydów. Autorka wykazała, że dla powodzenia procesu niezbędna jest obecność kwasu Lewisa. W trakcie badań optymalizacyjnych sprawdzono szereg różnych kwasów Lewisa wśród których najbardziej skutecznym okazał się bromek trimetylosililu. Dysponując zoptymalizowanymi warunkami reakcji Autorka skupiła się na sprawdzeniu zakresu stosowalności opracowanego podejścia zarówno pod kątem użytego oksetanu, jak również ubogiej w elektrony olefiny. Doktorantka przeprowadziła również niezwykle wartościowe eksperymenty kontrolne, świadczące o tym, że reakcja ma charakter rodnikowy, jednocześnie potwierdzające Jej dojrzałość w prowadzeniu badań mechanistycznych.





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

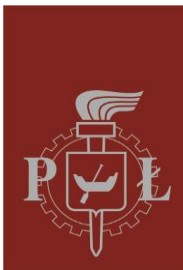
W ostatniej części badań Autorka zaprojektowała nową grupę reagentów, które w obecności witaminy B₁₂ mogłyby pełnić rolę prekursorów zarówno rodnika acyloвого jak i alkilowego i uczestniczyć w rodnikowych reakcjach tworzenia więcej niż jednego nowego wiązania chemicznego. Tioestry S-pirydyn-2-ylu zawierające w swojej strukturze ugrupowanie bromku alkilowego okazały się spełniać zakładane przez Doktorantkę wymogi, a ich użyteczność została zaprezentowana w podwójnej reakcji typu Giese z ubogimi w elektrony olefinami. Klasyczne badania optymalizacyjne oraz eksperymenty dotyczące zakresu stosowalności metody zostały wzbogacone o badania mechanistyczne. Za niezwykle wartościowy fragment uznaję wyznaczenie profilu kinetycznego reakcji z wykorzystaniem spektrometrii mas, który jednoznacznie wykazał, który z rodników tworzy się w pierwszej kolejności i pozwolił na zaproponowanie spójnej koncepcji mechanistycznej.

Recenzowana dysertacja została napisana poprawnym językiem. W tekście pojawiają się nieliczne określenia potoczne lub żargonowe. Podczas przygotowywania rozprawy doktorskiej trudno jest jednak całkowicie ustrzec się pomyłek lub sformułowań, które są zredagowane w sposób za mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam niektóre z nich:

1. Nie mogę zgodzić się z przedstawionym na stronie 40 stwierdzeniem, że przekształcenie tioestru w acylokobalaminę (III) przebiega na drodze substytucji nukleofilowej typu S_N2. Jest to reakcja addycji-eliminacji przebiegająca w oparciu o mechanizm S_NAc.
2. Struktura przedstawionego na Schemacie 47 rodnika nukleofilowego jest niepoprawna.
3. Nie jestem zwolennikiem wykorzystywanego w pracy określenia „wydajność produktu” - wydajność jest bowiem cechą reakcji chemicznej i pojęcie to nie powinno być wykorzystywane w odniesieniu do produktów danej transformacji.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że cel pracy został całkowicie zrealizowany. Recenzowaną rozprawę wyróżnia nowatorską tematykę badawczą, a także bardzo wysoki poziom zrealizowanych badań. Zakres przeprowadzonych prac jest szeroki, a opracowane metodologie z pewnością zostaną zauważone przez środowisko. Tym bardziej, że wypracowane rozwiązania skupiają się nie tylko na aspektach syntetycznych, ale również odnoszą się do niezwykle istotnych zagadnień mechanistycznych. Pani mgr inż. Potrząsaj omawia je z dużą łatwością, biele i świadomie posługując się poprawną nomenklaturą chemiczną. Wymienione w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny i nie





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

wpływają na moją bardzo wysoką ocenę przygotowanej rozprawy doktorskiej. **W mojej opinii rozprawa doktorska Pani mgr inż. Aleksandry Potrzásaj spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez właściwą ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym. Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie o dopuszczenie Pani mgr Aleksandry Potrzásaj do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.**

Ponadto biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny przygotowanej rozprawy, logiczny i klarowny wywód, interesujące rozwiązania metodologiczne oraz jakościowo bardzo dobry dorobek publikacyjny Doktorantki zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr inż. Aleksandry Potrzásaj przez Radę Naukową Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht



N Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax. 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

