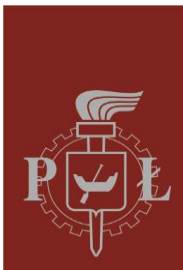


**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Anny Kowalczyk
pt. „Fluorowane nitryloiminy jako unikatowe bloki budulcowe do zastosowań w syntezie
organicznej” przedstawiona Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych
w dyscyplinie nauki chemiczne w celu uzyskania stopnia doktora**

Chemia połączeń heteroatomowych stanowi dynamicznie zmieniający się dział współczesnej chemii organicznej. Jest to niezwykle ważny obszar badawczy, którego rozwój w dużej mierze wyznacza tempo postępu chemii medycznej, agrochemii czy też chemii nowych materiałów. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Anny Kowalczyk pt. „Fluorowane nitryloiminy jako unikatowe bloki budulcowe do zastosowań w syntezie organicznej”, zrealizowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem Pana dr. hab. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ, znakomicie wpisuje się w ten dział nauki. Została ona poświęcona opracowaniu nowych metod syntezy wybranych pięcio- i sześciocłonowych związków heterocyklicznych zawierających ugrupowanie triflurometylowe. Wyjątkowe znaczenie tej klasy połączeń organicznych w chemii medycznej, technologii środków leczniczych oraz dziedzinach pokrewnych sprawia, że pomimo istnienia wielu skutecznych metod ich otrzymywania, poszukiwanie nowych, coraz efektywniejszych, prostszych preparatywnie i bardziej ogólnych metod ich syntezy stanowi uzasadnione i ciągle aktualne wyzwanie naukowe. Dlatego też podjęcie przez Doktorantkę badań ulokowanych w tym obszarze uważam za w pełni uzasadnione i ważne z punktu widzenia poznawczego. Praca stanowi twórcze rozwinięcie badań naukowych, które z dużymi sukcesami realizowane są w zespole Promotora dysertacji.

Podstawę otrzymanej do recenzji pracy doktorskiej stanowi monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem Autorki. Składa się na niego pięć oryginalnych artykułów badawczych oraz jedna praca przeglądowa (ściśle jednak związanego z tematem rozprawy i dotycząca syntezy 4,5-dihydro-1,2,4-triazyno-6(1H)-onów), które zostały opublikowane w latach 2021-2023 w dobrych i bardzo dobrych czasopismach chemicznych (*Organic Letters*, *Journal of Fluorine Chemistry*, *Materials*, *Molecules* oraz *Chemistry of Heterocyclic Compounds*) o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania IF ($IF_{2022} = 30.0$). We wszystkich tych pracach Doktorantka jest pierwszą Autorką. Ponadto dorobek naukowy Pani mgr Kowalczyk uzupełniają: jedna publikacji ogłoszona drukiem w 2019 roku w czasopiśmie *Materials* (w cytowaniu tej pracy w wykazie aktywności naukowej Doktorantki zabrakło jednego współautora - Pana dr. hab. Piotra Rychtera, prof. UJK) oraz jedno zgłoszenie patentowe. Kandydatka uczestniczyła w realizacji trzech wewnętrznych projektów badawczych finansowanych przez Uniwersytet Łódzki w ramach programów: 1) Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza oraz 2) Studenckie Granty Badawcze.



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

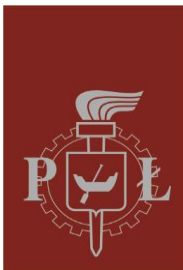
Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

O aktywności naukowej Doktorantki dobrze świadczą również prezentacje ustne (5 komunikatów) oraz posterowe (20 komunikatów) na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Komentarz do rozprawy doktorskiej składa się z trzech zasadniczych części: 1) Część literaturowa (najobszerniejszy fragment liczący 46 stron); 2) Omówienie rezultatów badań własnych (22 strony) oraz 3) Pozostała działalność naukowa (5 stron). Tak przygotowane opracowanie uzupełniają streszczenia (w języku polskim i angielskim), bibliografia, wydruki wszystkich sześciu publikacji stanowiących podstawę rozprawy wraz z ich informacjami uzupełniającymi oraz oświadczenia współautorów opisujące ich wkład w powstanie poszczególnych prac. Ich analiza nie pozostawia wątpliwości co do wiodącego wkładu Doktorantki w powstanie prac będących podstawą niniejszej rozprawy.

Część literaturową recenzowanej pracy otwiera rozdział poświęcony znaczeniu biologicznemu heterocykli azotowych zawierających atomy fluoru i przedstawia cały szereg tego typu pochodnych przede wszystkim koncentrując się na ich wykorzystanie jako leków. Kolejne podrozdziały dotyczą już wybranych reakcji cykloaddycji typu (3+2) lub (3+3), a omawiane reakcje zostały sklasyfikowane pod kątem wykorzystywanych w nich fluorowanych 1,3-dipoli. Wśród tej klasy reagentów Doktorantka wyróżniła trifluorometylowane ylidy azometinowe, trifluorodiazometan, tlenek trifluoroacetonitrylu oraz trifluorometylowane nitryloiminy. W każdym przypadku Kandydatka odniosła się do historii wprowadzenia danego regenta, omówiła metody jego tworzenia adresując podstawowe wyzwania z tym związane oraz przedstawiła bieżące prace demonstrujące jego potencjał syntetyczny. W mojej ocenie zakres poszczególnych podrozdziałów został bardzo dobrze dobrany i potwierdza biegłość Doktorantki w poruszanych zagadnieniach związanych przede wszystkim z reakcjami cykloaddycji i ich selektywnością. Zaprezentowane w tym fragmencie dysertacji przykłady reakcji stanowią cenne wprowadzenie do badań własnych Pani mgr Kowalczyk bardzo dobrze pozycjonując Jej osiągnięcia w kontekście wcześniejszych prac literaturowych. W kontekście omówionych w tym fragmencie rozprawy reakcji poproszę o komentarz na temat wysokiej regioselektywności reakcji (3+2)-cykloaddycji przedstawionej na Schemacie 23 (strona 36). W tym miejscu chciałbym również nadmienić, że od pewnego czasu nie jestem zwolennikiem wykorzystywanego w tej części dysertacji określenia „formalna cykloaddycja”. Zgadzam się bowiem z bardzo trafną definicją Huisgena w tym zakresie, która została opublikowana w czasopiśmie *Angewandte Chemie* (R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633). Zgodnie z nią *“the concept of cycloaddition gives a formal description of an overall reaction but not a mechanistic interpretation”*.

Rozdział poświęcony omówieniu rezultatów badań własnych Doktorantka podzieliła na trzy zasadnicze fragmenty odnoszące się do głównych wątków badawczych



Politechnika Łódzka

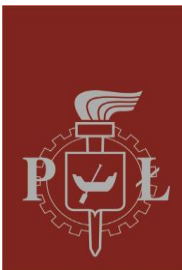
Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

zrealizowanych w ramach doktoratu. Chciałbym w tym miejscu podkreślić, że cykl prac stanowiących podstawę recenzowanej dysertacji, który został szczegółowo omówiony w tym rozdziale, jest wyjątkowo spójny i pozwala śledzić ewolucję hipotezy badawczej przyjętej na początku realizacji pracy doktorskiej. Dotyczy ona bowiem efektywnego generowania fluorowanych nitryloimin i możliwości ich wykorzystania w wybranych reakcjach (3+2)- oraz (3+3)-cykloaddycji z udziałem arynów, enonów oraz estrów α -aminokwasów. Przyjęty w pracach sposób postępowania był w każdym przypadku podobny i obejmował optymalizację warunków reakcji (w tym sposobu tworzenia fluorowanych nitryloimin) oraz określenie zakresu stosowalności metody z wykorzystaniem obu grup reagentów. Reakcje były realizowane w warunkach klasycznych lub z wykorzystaniem aktywacji mechanochemicznej przy użyciu młyna kulowego. Za bardzo atrakcyjny fragment badań uznaję opracowanie eleganckiej metody syntezy 4,5-dihydropirazoli oraz ich następcze wykorzystanie w reakcjach utleniania. Doktorantka wykazała bowiem, że w zależności od zastosowanych warunków istnieje możliwość przeprowadzenia reakcji w wariacie deacylującym bądź dehydrogenatywnym skutkując tworzeniem dwóch różnych pochodnych pirazolu. Niemniej interesujący fragment badań dotyczył zastosowania estrów α -aminokwasów jako reagentów nukleofilowo-elektrofilowych w syntezie 1,2,4-triazyn. W kontekście tej pracy zastanawia mnie, dlaczego Doktorantka zrezygnowała z określenia czystości optycznej zdecydowanej większości otrzymanych chiralnych połączeń. Wydaje mi się to szczególnie ważne w odniesieniu do produktów transformacji 1,2,4-triazyn wywodzących się z proliny (publikacja w *Molecules*, związki **7i,j**).

Literatura cytowana obejmuje 101 odnośników bezpośrednio związanych z tematyką dysertacji - ta część rozprawy została przygotowana bardzo starannie i zawiera jedynie nieliczne błędy edytorskie.

Recenzowana dysertacja została napisana poprawnym językiem, a omawiane zagadnienia zostały precyzyjnie zilustrowane za pomocą przejrzystych schematów. Przeczytałem ją z dużym zainteresowaniem. Warto podkreślić, że Doktorantka poprawnie stosuje nomenklaturę chemiczną i stereochemiczną. W tym miejscu chciałbym pochwalić Panią mgr Kowalczyk ze konsekwentne wykorzystywanie nawiasów okrągłych w odniesieniu do nomenklatury wskazującej liczbę atomów każdego z reagentów biorących udział w reakcji cykloaddycji (co odróżnia to podejście od nomenklatury z wykorzystaniem nawiasów kwadratowych, wskazującej liczbę elektronów biorących udział w rozpatrywanej cykloaddycji). Podczas opracowywania tak wymagającego tekstu jakim jest rozprawa doktorska trudno jest jednak ustrzec się sformułowań, które są niepoprawne lub zredagowane w sposób za mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam te, w mojej ocenie, najważniejsze:



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

- Nie jestem zwolennikiem wykorzystywanego w rozprawie określenia „wydajność produktu”. Wydajność jest w mojej ocenie cechą opisującą daną reakcję, a nie jej produkt.
- Na Schemacie 52 (strona 55) zabrakło informacji na temat konfiguracji absolutnej tworzącego się produktu **104** oraz diastereoselektywności przemiany.
- Na stronie 54 Doktorantka wspomina o chlorowaniu pozycji *para* pierścienia benzenowego. Poprawniej byłoby mówić o pierścieniu fenylowym.
- Charakterystyczny dla *para*-podstawionych pochodnych benzenu układ spinowy zgodnie z notacją Pople’a prawidłowiej byłoby opisać jako AA’XX’, a nie jako układ AB jak zostało to sklasyfikowane w dysertacji na stronie 79.
- Na Schematach 69 (strona 75), 70 (strona 77), oraz 71 (strona 78) zabrakło informacji na temat konfiguracji względnej produktów **137c** i **137a**.

Podsumowując wyrażam przekonanie, że przyjęty cel pracy został w pełni zrealizowany. Recenzowaną dysertację charakteryzuje bardzo dobry warsztat syntetyczny. Doktorantka z dużą łatwością realizuje wymagające reakcje chemiczne, biegłe korzystając z technik spektroskopowych w celu dokonywania przypisać strukturalnych i stereochemicznych. Moja ocena merytoryczna niniejszej dysertacji jest bardzo wysoka, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny. Opisane w dysertacji badania naukowe są na bardzo wysokim, światowym poziomie i w pełnym zakresie spełniają warunek oryginalności.

W mojej opinii rozprawa doktorska Pani mgr inż. Anny Kowalczyk spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o dopuszczenie Pani mgr Anny Kowalczyk do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora. Jednocześnie uwzględniając wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań oraz bogaty dorobek publikacyjny Doktorantki, Jej kreatywnością w planowaniu zadań badawczych i rozwiązywaniu napotykanym problemów oraz wysoką jakość przygotowanej dysertacji zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Anny Kowalczyk przez Komisję Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne.

Łódź, 12.07.2024

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht