



Warszawa, 25 czerwca 2024.

## RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr Anny Kowalczyk

pt. „Fluorowane nitryloiminy jako unikatowe bloki budulcowe w syntezie organicznej”

Praca doktorska mgr Anny Kowalczyk wykonana została w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr. hab. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ. Praca obejmuje tematykę związaną z opracowaniem nowych rozwiązań metodologicznych w obszarze syntezy i charakteryzacji związków heterocyklicznych zawierających atomy fluoru. Zakład Związków Heterocyklicznych w Łodzi, którego kierownikiem jest promotor rozprawy, jest od wielu lat ważnym i szeroko znanym ośrodkiem badawczym realizującym badania w obszarze syntezy organicznej. Solidne podstawy, oparte na szerokim doświadczeniu mentorów grupy, tworzą solidną bazę dla rozwoju nowych kierunków badawczych, które, z dużym sukcesem, realizuje prof. Jasiński wraz ze współpracownikami.

### *Uzasadnienie wyboru tematyki*

Korzystne profile aktywności i stabilności substancji biologicznie czynnych zawierających atomy fluoru, z których duża część to związki heterocykliczne, stanowią silną motywację do rozwoju nowych metod wprowadzania fluorowych podstawników do związków pierścieniowych. Tematyka, którą zajęła się Doktorantka mieści się w tym obszarze. W oparciu o wstępne doniesienia grupy Tanaki dotyczące wykorzystania fluorowanych bromków hydrazonoilowych jako prekursorów odpowiednich nitryloimin, macierzysta grupa Doktorantki dopracowała metodę syntezy prekursorów i rozwinęła procedury regioselektywnej (3+2) cykladdycji tychże nitryloimin do niesymetrycznie podstawionych dipolarofili, m. in. do eterów winylowych, alkoksyalenów, tioketonów i tiochalkonów, czy też do chiralnego naturalnego enonu *levoglukosenonu*. Przegląd literatury, przeprowadzony przez Doktorantkę wykazuje, że nie tylko macierzysta grupa jest zainteresowana tą tematyką, ale tytułowe fluorowane nitryloiminy są również badane w innych zespołach na świecie (np. w reakcjach cykladdycji do cyjano- i nitroalkenów, chinonów, czy też maleimidów), co świadczy o tym, że stanowią one atrakcyjną grupę fluorowanych odczynników do zastosowań w syntezie organicznej. Chociaż przegląd literatury wskazuje również, że opracowano już znaczną liczbę przekształceń z ich udziałem, zainteresowanie środowiska nie maleje, oraz, co Autorka udowodniła w swojej pracy, ciągle pozostają obszary, które nie były eksplorowane, a które otwierają nowe możliwości syntezy trifluorometylowanych 5-cio oraz 6-cio członowych związków heterocyklicznych. Biorąc pod uwagę wspomniane powyżej zainteresowanie firm farmaceutycznych



syntezą związków zawierających atomy fluoru, zdefiniowanie celu badawczego pracy mgr. Kowalczyk w tym obszarze uważam za jak najbardziej uzasadnione, zarówno ze względu na wagę problemu naukowego jak i jego nowatorski charakter.

### **Forma pracy i jej zawartość**

Praca doktorska przedstawiona do recenzji ma formę przewodnika. W jej skład wchodzi cykl sześciu publikacji opatrzonych wstępem literaturowym (ok 40 stron) i komentarzem do badań własnych (ok. 20 stron). We wstępie literaturowym Doktorantka charakteryzuje znaczenie fluorowanych heterocykli azotowych, omawia różne trifluorometylowane 1,3-dipole w reakcjach (3+2) cykloaddycji wśród których szczególną uwagę poświęca trifluorometylowanym nitryloiminom. Tak skonstruowany wstęp literaturowy pozwala na zdefiniowanie znaczenia podjętej tematyki badawczej i umiejscawianie wyników w kontekście literaturowym. Część literaturowa jest napisana w sposób bardzo przejrzysty i prosty, ale jednocześnie nie traci jakości naukowej. Taki sposób prezentacji świadczy o dogłębnym zrozumieniu tematyki i umiejętności spojrzenia na nią w szerszej perspektywie, co jest niezmiernie ważną cechą dojrzałego naukowca.

Trzon pracy stanowi pięć publikacji eksperymentalnych w ogólnych i specjalistycznych czasopismach (w tym *Org. Lett.*, dwie w *J. Fluorine Chem.*, *Molecules*, *Materials*) oraz jedna praca przeglądowa (*Chem. Heterocycl. Compd.*, IF =1.5). W pracach eksperymentalnych Doktorantka wykazała nowe możliwości wykorzystania trifluorometylowanych nitryloimin w syntezie związków heterocyklicznych z podstawnikami  $-CF_3$ . I tak, w reakcjach (3+2) cykloaddycji wykorzystwała bogate w elektrony dipolarofile typu  $C\equiv C$  (np. benzyn, publ. D1), czy też zubożone elektronowo dipolarofile typu  $C=C$  (enony acykliczne, publ. D2, i enony cykliczne, publ. D4). Przetestowała możliwości syntezy mecahnochemicznej (D3) oraz możliwości następczych modyfikacji, np. utleniającej aromatyzacji, otrzymując szereg pochodnych pirazolu. Ciekawym rozwinięciem tematyki było wykorzystanie estrów  $\alpha$ -aminokwasów, które, po reakcji na azotowym centrum i wewnątrzcząsteczkowym amidowaniu, tworzą dotychczas nieznanne 3-trifluorometylowane chiralne pochodne 1,2,4-triazyny (praca D4). Mimo, że wykorzystanie  $\alpha$ -merkaptokwasów w analogicznej reakcji było znane wcześniej, uważam, że zademonstrowanie wykorzystanie naturalnych aminokwasów jest szczególnie istotne, ze względu na pulę łatwo dostępnych, tanich, chiralność i bloków budulcowych. Co istotne, autorka, wykazała, że w warunkach reakcji centrum stereogeniczne aminokwasu zostaje zachowane (mimo zasadowych warunków).

Praca doktorska mgr Kowalczyk jest przykładem dobrze zaplanowanego i systematycznie wykonanego zadania badawczego. Zwraca uwagę fakt, że rezultaty są niezmiernie spójne tematycznie. Z własnego doświadczenia wiem, że pokusa sprawdzenia dodatkowych wątków i ścieżek poza głównym nurtem badań jest zwykle bardzo duża, co często powoduje, że w pracy doktorskiej jest ostatecznie więcej wątków pobocznych niż badań nad głównym zagadnieniem. Tutaj Doktorantce udało się tego uniknąć, co świadczy o nadzwyczajnej dyscyplinie i skoncentrowaniu Doktorantki (lub Promotora). Doktorantka otrzymała dużą liczbę nowych związków (np. tylko w



pracy D4 jest ich >25), które scharakteryzowała zgodnie z aktualnymi standardami, oraz potwierdziła ich kluczowe cechy strukturalne (np. stereochemię). Wartość merytoryczna wyników znalazła już potwierdzenie i uznanie w procesie recenzji publikacji.

Kluczowy udział Doktorantki w tych publikacjach wchodzących w skład rozprawy nie budzi wątpliwości. Wśród opublikowanych prac, w 5 z nich jest Ona pierwszym autorem. Udziały pozostałych współautorów są zgodne z pełnionymi przez nich funkcjami (np. udział promotora). W publikacjach, w których jest więcej współautorów zaangażowanych w syntezę, udział poszczególnych osób jest, według mnie, zbyt ogólnie opisany, jednak rozumiem, że w pracy zespołowej czasem trudno jest rozdzielić wkład (na przykład, w pracy OL zadeklarowany jest równy udział eksperymentalny Doktorantki i współpracownicy).

Nie mam uwag co do zawartości merytorycznej pracy ani przedstawionego komentarza. Sama rozprawa jest przygotowana starannie od strony, błędów edytorskich jest bardzo mało (choć zdarzają się elementy humorystyczne, np. grupy elektronowyciągające), a materiał graficzny jest czytelny. Czytając tę pracę nasunęło mi się kilka pytań, które chętnie przedyskutowałabym z Doktorantką:

1. Reakcje (3+2)-cykloaddycji nitryloimin z chalkonami przebiegają w wysoce regio- oraz całkowicie diastereoselektywny sposób – czy uzgodniony mechanizm reakcji cykloaddycji nie implikuje jej diasterespecyficznego przebiegu (raczej niż diastereosektywności)?
2. Struktura rezonansowa 80' – na Schemacie 35 autorka pokazuje ją jako istotną, jednak reaktywność imin wydaje się przeczyć jej udziałowi – proszę o komentarz.
3. Czy Doktorantka mogłaby skomentować brak reaktywności/niską wydajność dla pochodnych nitrowych w reakcji z benzynem. Wydaje się, że charakter elektronoakceptorowy jest niewystarczającym powodem (np. pochodne z grupą –CN w tej pozycji dają produkty z wydajnościami >70%).
4. W procedurach eksperymentalnych dla syntezy w roztworze ilość dodanego prekursora iminy to 2.5 ekwiwalentu na dipolarofil. Rozumiem, że taka proporcja była wymagana, aby wydajności reakcji były wysokie. Jednak biorąc pod uwagę, że ten prekursor jest najtrudniej dostępnym substratem, wydaje się, że należałoby skoncentrować uwagę na optymalizacji procedury w kierunku użycia go w jak najmniejszej ilości. Czy takie próby były podejmowane i jakie były ich rezultaty?
5. Czy Autorka podejmowała próby reakcji i następczej procedury "starzenia" próbki (tzw. strategia „ageing”) w reakcjach mechanochemicznych? W reakcjach w ciele stałym, kiedy większość procesów zachodzi międzyfazowo, bardzo często wymagany jest dodatkowy czas na reakcję po zmieleniu substratów. Jest to interesująca strategia,



ponieważ pozwala na dalsze oszczędności energetyczne (proces mielenia jest wtedy bardzo krótki)

### ***Promocja wyników pracy i inna działalność***

Na koniec, chciałabym zwrócić uwagę na dorobek Doktorantki i ponadprzeciętną aktywność w różnych obszarach pracy naukowej. Oprócz publikacji wchodzących w skład pracy, Doktorantka jest współautorką jednej publikacji oraz zgłoszenia patentowego. Doktorantka zaprezentowała swoje wyniki w formie 20 posterów (w tym 3 na konferencjach zagranicznych) oraz 5 komunikatów (1 na konferencji zagranicznej). Te formy aktywności świadczą o zaangażowaniu doktorantki w życie naukowe.

### ***Podsumowanie***

Podsumowując, uważam, że praca doktorska mgr Anny Kowalczyk bez wątpienia spełnia wymogi dotyczące stopnia doktora nauk chemicznych. Doktorantka wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem merytorycznym, bardzo dobrą jakością pracy eksperymentalnej oraz umiejętnością analizy danych. Uzyskała wyniki wnoszące znaczny wkład w rozwój dziedziny naukowej wykorzystując szerokie spektrum technik laboratoryjnych i metod analitycznych, czym udowodniła swoje kompetencje jako doświadczonej badaczki. Dlatego wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, ze względu na dużą wartość naukową przedstawionych wyników oraz ponadprzeciętne zaangażowanie Doktorantki w promocję wyników na konferencjach wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Agnieszka Szumna