



POLITECHNIKA ŁÓDZKA
INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ

Żeromskiego 116, 90-924 Łódź,

Tel: 42-636-25-42, 42- 631-31-40

Prof. dr hab. inż. Beata Kolesińska,

tel: 42-631-31-49; e-mail: beata.kolesinska@p.lodz.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Kitti Franciska Szabó

pt.: „*Photochemical Methods for the Synthesis of Protected Amines*”

Rozprawa mgr Kitti Franciska Szabó zatytułowana „*Photochemical Methods for the Synthesis of Protected Amines*” została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod opieką naukową prof. dr hab. Doroty Gryko.

Praca posiada strukturę dopasowaną do osiągnięcia nadrzędnego celu badań realizowanych w grupie badawczej prof. dr hab. Doroty Gryko, które skupiają się wokół fotokatalizy, w tym nowych metod tworzenia wiązań C-C oraz C-X na drodze fotochemicznej, syntezy nowych fotokatalizatorów, diazowiazków, w szczególności badaniu nowej ich reaktywności i reaktywnych indywiduów chemicznych, bioinspirowanej katalizy witaminy B12 i jej pochodnymi oraz nowymi pochodnymi witaminy B12.

Fotokataliza to dziedzina chemii, która zyskuje na znaczeniu w syntezie organicznej, oferując nowe, bardziej zrównoważone metody tworzenia wiązań chemicznych. W przeciwieństwie do tradycyjnych metod, które często wymagają użycia toksycznych reagentów, wysokich temperatur lub ciśnień, fotokataliza wykorzystuje energię światła do aktywacji cząsteczek, co pozwala na przeprowadzenie reakcji w łagodniejszych warunkach. Jest to szczególnie cenne w kontekście tworzenia wiązań węgiel-węgiel (C-C) oraz węgiel-heteroatom (C-X), które stanowią podstawę wielu ważnych związków, np. leków czy materiałów polimerowych. Fotokatalizatory to związki, które pod wpływem światła (często UV lub widzialnego) ulegają wzbudzeniu, przechodząc w stan energetycznie wyższy. W tym stanie wzbudzonym, fotokatalizator może oddawać lub przyjmować elektron od innej cząsteczki, co prowadzi do generowania rodników lub jonów, które inicjują łańcuch reakcji. Kluczowe etapy fotokatalizy obejmują: 1 Absorpcję fotonu, fotokatalizator pochłania foton, przechodząc do stanu wzbudzonego, 2 Przeniesienie elektronu, wzbudzony fotokatalizator oddaje lub przyjmuje elektron od substratu, tworząc rodnik substratu oraz jon fotokatalizatora, 3 Tworzenie nowego wiązania, powstały rodnik substratu reaguje z inną cząsteczką, tworząc

nowe wiązanie C-C lub C-X, 4 Regenerację, jon fotokatalizatora jest regenerowany, zamykając cykl i umożliwiając jego ponowne użycie. Fotokataliza otwiera drogę do innowacyjnych reakcji sprzęgania, które były trudne do zrealizowania tradycyjnymi metodami. Przykładowo, fotokataliza pozwala na dekarboksylowe sprzęganie, w którym karboksylowe grupy funkcyjne są usuwane z cząsteczki, a w ich miejsce tworzy się nowe wiązanie C-C. Ta metoda jest szczególnie przydatna w syntezie złożonych cząsteczek. Innym przykładem jest reakcja sprzęgania C-X, np. tworzenie wiązań C-F, C-N czy C-S, które są kluczowe w chemii farmaceutycznej. Fotokataliza umożliwia również reakcje sprzęgania z alkiłowymi halidami bez konieczności użycia katalizatorów metali przejściowych, co jest znaczącym krokiem w kierunku chemii ekologicznej. Rozwój fotokatalizy jest ściśle związany z poszukiwaniem i syntezą nowych, wydajniejszych fotokatalizatorów. Początkowo, używano głównie nieorganicznych półprzewodników, takich jak dwutlenek tytanu, jednak ich zastosowanie często wymagało światła UV. Nowsze badania skupiają się na fotokatalizatorach organicznych i metaloorganicznych, które mogą być aktywowane światłem widzialnym, co znacznie obniża koszty i energię potrzebną do przeprowadzenia reakcji. Przykłady nowych fotokatalizatorów: kompleksy irydu i rutenu, związki metali przejściowych są bardzo wydajne w aktywacji światłem widzialnym i mają szerokie zastosowanie w reakcjach utleniania i redukcji, organiczne barwniki, jak pochodne akrydyny czy perylenu, są łatwe do syntezy i mają dobre właściwości fotochemiczne, związki półprzewodnikowe na bazie nanokrystalitów. Badania w tej dziedzinie koncentrują się na optymalizacji struktury fotokatalizatorów w celu poprawy ich wydajności kwantowej, czyli liczby cząsteczek produktu powstałych na każdy zaabsorbowany foton. Celem jest tworzenie fotokatalizatorów, które są trwałe, nietoksyczne i ekonomicznie opłacalne.

Bez żadnych wątpliwości można stwierdzić, że tematyka badawcza podjęta w rozprawie jest aktualna i stanowi wkład w bardzo intensywnie rozwijany „gorący” obszar badawczy.

Celem pracy było zbadanie nowej reaktywności fotochemicznie generowanych rodników azotowych i azyrydyn w celu tworzenia wiązań C-N i C-C, prowadzących do amin i ich pochodnych. Tworzenie wiązań C-N jest istotnym problemem w nowoczesnej syntezie organicznej, ponieważ umożliwia dalsze wprowadzenie ugrupowania aminowego do cząsteczek. Ze względu na swoją zasadowość, nukleofilowość i charakter dipolowy, aminy znajdują szerokie zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym i agrochemicznym. W klasycznej chemii organicznej, kataliza metalami przejściowymi jest dobrze udokumentowaną strategią tworzenia wiązań C-N, jednak metody te często nie

spełniają wymagań zrównoważonej chemii. Odpowiedzią na te wymagania jest fotochemia, która umożliwia prowadzenie reakcji z wykorzystaniem energii światła i otwiera nowe metody syntezy niedostępne w standardowych termicznych. Sole *N*-aminopirydyniowe które tworzą elektrofilowe prekursory rodników azotowych poprzez redukcyjne rozerwanie wiązania N-N znajdują coraz szersze zastosowanie syntetyczne.

Podstawą rozprawy doktorskiej mgr Kitti Franciska Szabó stanowią wyniki pracy badawczej zawarte w 3 publikacjach, w których Kitti Franciska Szabó jest pierwszym autorem, czyli rozprawa doktorska ma formę tzw. zszywki.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska zawarta jest na 425 stronach, obejmujących wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu, wykaz konferencji i seminariów, w których mgr Kitti Franciska Szabó prezentowała wyniki badań, straszenie w języku angielskim i polskim, wykaz skrótów, cel pracy badawczej, wprowadzenie teoretyczne do publikacji I, II i III przedruk publikacji II, dyskusję i wnioski, przedruk publikacji stanowiących podstawę rozprawy wraz z informacjami uzupełniającymi, oświadczenia współautorów publikacji naukowych.

Rozdział wprowadzenie stanowi przegląd literaturowy (17 stron) opatrzony 60 odnośnikami literaturowymi, dotyczący głównego tematu rozprawy. W sposób syntetyczny omówione zostały zagadnienia związane z fotochemią, fotochemicznymi metodami stosowanymi w syntezie wiązania C-N oraz znaczeniu amin w chemii organicznej. Rozdział ten kończy krótkie podsumowanie. Wybór zagadnień oraz sposób ich przedstawienia świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Kolejny rozdział stanowi opis trzech publikacji stanowiących podstawę recenzowanej pracy.

Pierwsza praca opublikowana w *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8120-8124, (IF = 5.2 w roku 2022) dotyczyła selektywnego, fotokatalitycznego winylogicznego amidoalkilowania enonów. Winylogia opisuje przeniesienie właściwości chemicznych (takich jak nukleofilowość, elektrofilowość lub kwasowość) przez układ sprzężonych wiązań podwójnych. W praktyce oznacza to, że w cząsteczkach zawierających taki układ, efekt elektronowy grupy funkcyjnej nie ogranicza się tylko do sąsiedniego atomu, ale jest przenoszony na bardziej oddalone atomy węgla. Zasada winylogii wynika z delokalizacji elektronów w układach sprzężonych. Na przykład, w związku α,β -nienasyconym (zawierającym wiązanie podwójne między atomami węgla w pozycjach α i β względem grupy funkcyjnej, np. karbonylowej), właściwości grupy funkcyjnej mogą być przeniesione na atom węgla w pozycji γ . Reaktywność winylogiczną często manifestuje się tym, że nukleofil

atakuję nie bezpośrednio atom węgla α , ale atom węgla γ , co prowadzi do utworzenia nowego wiązania w bardziej odległym miejscu cząsteczki. Stabilizacja winylogiczna, wynika z faktu, że efekt ten może również stabilizować formy enolowe lub enolanowe, przesuwając ładunek ujemny na bardziej oddalony atom. Jednakże metody te często wymagają obecności rozgałęzionego podstawnika w pozycji α , aby zablokować to miejsce i wymusić właściwą selektywność, lub konieczna jest wstępna funkcjonalizacja w pozycji γ .

W ramach prac badawczych będących częścią pracy doktorskiej, mgr Kitti Franciska Szabó przeprowadzone zostały badania mające na celu pokonanie tych ograniczeń. Przeprowadzone zostały badania nad generowaniem rodników z centrum azotowym wywodzących się z soli N-aminopirydyniowych pod wpływem światła niebieskiej diody LED, które zostały wykorzystane do selektywnego przyłączenia w pozycję γ siliowanych eterów dienolowych. Pozwoliło to na opublikowanie po raz pierwszy selektywnej, fotokatalitycznej γ -amidacji α,β -nasyconych enonów z użyciem soli N-aminopirydyniowych i fac-Ir(ppy)_3 jako fotokatalizatora. Doktorantka wykonała badania nad rozszerzeniem zakresu stosowalności reakcji z użyciem soli N-aminopirydyniowych oraz zbadaniem wpływu struktury α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Stwierdzono, że zarówno N-mono-, jak i N,N-dipodstawione sole aminopirydyniowe są użyteczne w przemianach i pozwalają na otrzymywanie produktów γ z wysokimi wydajnościami i doskonałą selektywnością E. Doktorantka wykazała również, że charakter grupy zabezpieczającej na atomie azotu ma wpływ na diastereoselektywność. Jednak związki zabezpieczone grupą Boc prowadziły do mieszanin izomerów E/Z ($\approx 6:5$), podczas gdy sole zabezpieczone grupami Cbz i Ts pozwalały na uzyskiwanie produktów γ z bardzo wysoką selektywnością i stereoselektywnością.

W odniesieniu do struktury enonów, wykazano, że zaproponowane rozwiązanie jest wysoce skuteczne dla różnorodnych substratów enonowych. Enony z podstawnikami aryłowymi zawierającymi grupy elektrodonorowe lub elektronoakceptorowe dawały produkty z wysokimi wydajnościami oraz z całkowitą selektywnością. W sumie przetestowanych zostało ponad 20 różnorodnych substratów. Wykazano też, że zaproponowana metoda może być zastosowana do funkcjonalizacji na późnym etapie syntezy. Wybrane związki istotnie biologicznie dawały pożądane produkty γ -amidowania. W badaniach otrzymano pochodną testosteronu, pochodne cytralu oraz (+)-nooktanonu.

Praca druga, która została zaakceptowana do druku w *Nat. Commun.* **2025**, doi:10.26434/chemrxiv-2024-3dj94 (IF = 15.7, w roku 2025) dotyczy fotochemicznej reakcji soli N-metylo-N-tosylo-aminopirydyniowej z 2-fenylloiminą Zinckego w celu tworzenia nowego wiązania C-N. Chociaż sole N-aminopirydyniowe były wykorzystywane w różnych

transformacjach fotokatalitycznych, ich zastosowanie w bezpośredniej funkcjonalizacji pirydyn w pozycji C3 nie było wcześniej opisane w literaturze. Chociaż z danych literaturowych wynikało, że fotowzbudzone katalizatory Ir(III) mogą redukować sole N-aminopirydyniowe poprzez jednoelektronowy transfer, generując rodniki z centrum azotowym, to wydajności wynosiły jedynie 16% przy standardowym świetle niebieskim 450 nm. Prawdopodobnie było to spowodowane silną absorpcją iminy 2-fenylo-Zinckego. W publikacji wykazano, że kluczowe dla wydajnego wzbudzenia katalizatora irydowego i tworzenia rodnika było zastosowanie naświetlania o długości fali 405 nm. Dalsza optymalizacja pozwoliła ustalić ilość katalizatora, rozpuszczalnik oraz czas reakcji.

Doktorantka zbadła różne pochodne pirydyny podstawione w pozycji 2, zawierające grupy elektrodonorowe lub elektronoakceptorowe, aby określić zakres stosowalności proponowanej metody. We wszystkich przypadkach finalne produkty otrzymała z wysokimi wydajnościami i dobrą regioselektywnością. Stwierdziła też, że ważna jest struktura podstawników w obu pozycjach *orto* pierścienia pirydynowego. Przetestowano też różne mono- i di-zabezpieczone sole N-aminopirydyniowe. Tym samym opracowana została fotokatalityczna strategia C3-amidowania pirydyn poprzez funkcjonalizację iminy Zinckego z wykorzystaniem elektrofilowego rodnika z centrum azotowym.

Ostatnia publikacja stanowiąca podstawę rozprawy doktorskiej została opublikowana w *Org. Lett.*, **2025**, doi.org/10.1021/acs.orglett.5c01376 ((IF = 5.0 w roku 2025)). Praca ta dotyczyła opracowania zrównoważonej metody fotochemicznego otwierania trójczłonowych pierścieni (epoksydy i azirydyny) w obecności witaminy B12 jako katalizatora w roztworach micelarnych. Wykazano regioselektywne otwieranie pierścieni epoksydów arylowych i alkilowych azirydyn alkilowych po działaniem akceptorów Michaela katalizowane przez witaminę B12 w warunkach micelarnych. Doktorantka wykazała, że zmniejszenie ilości chlorku dodecylotrimetyloamoniowego (DTAC) i katalitycznej ilości naturalnej witaminy B12 wraz z dodatkiem izopropanolu jako kosolwentu, znacząco poprawia wydajności reakcji. Główny cel recenzowanej rozprawy doktorskiej dotyczący zbadania reaktywności rodników z centrum azotowym generowanych fotochemicznie w celu tworzenia wiązań C-N i C-C, prowadzących do amin i ich pochodnych został w pełni zrealizowany poprzez następujące działania:

γ -Amidowanie α,β -nienasyconych związków karbonylowych

Rozszerzono zakres wysoce selektywnego γ -amidowania z użyciem soli N-aminopirydyniowych. N,N-dipodstawione sole pirydyniowe z grupą zabezpieczającą Ts pozwalały na uzyskiwanie najwyższych wydajności i E diastereoselektywności. Wykazano,

ze różne ketony aryłowe stosowane jako substraty pozwalały na uzyskiwanie produktów z doskonałą wydajnością i selektywnością.

Fotochemiczne C3-aminowanie pirydyn

Po raz pierwszy zaproponowano fotochemiczne C3-aminowanie pochodnych pirydyny z użyciem soli N-aminopirydyniowych i iminy 2-fenyl-Zinckego. Przejście na fioletowe diody LED było kluczowe do osiągnięcia 99% wydajności ze stosunkiem regioizomerów 5:1.

Metody otwieranie pierścieni azirydyn i epoksydów w obecności natywnej witaminy B12

Wykazano, że natywna witamina B12 katalizuje otwieranie pierścieni alkilowych azirydyn w środowisku micelarnym pod wpływem światła widzialnego, minimalizując potrzebę stosowania rozpuszczalników organicznych. Nowo opracowane fotochemiczne protokoły syntetyczne znacząco rozwijają metody tworzenia wiązań C-N w łagodnych, zrównoważonych warunkach.

Lekturę tekstu rozprawy uznaję za wielce stymulującą do głębszych przemyśleń. Po przeczytaniu rozprawy nasunęły mi się jednak pytania, na które chciałabym uzyskać odpowiedzi:

- 1) Jak uzyskane wyniki badań mogą przełożyć się na ich aplikację, jakie mogą być główne zagrożenia dotyczące opracowanego rozwiązania do praktyki przemysłowej?
- 2) Jakie są zalety oraz wady/ograniczenia opracowanych rozwiązań w odniesieniu do doniesień literaturowych i rozwiązań stosowanych w klasycznej chemii i katalizie?

Praca jest napisana jest poprawnie, zwięźle i przejrzysto. Z przedstawionego przeglądu literaturowego i omówienia wyników badań wyraźnie widać dobre przygotowanie Doktorantki do prowadzenia zaplanowanych badań. W opisie wyników widoczna jest także umiejętność interpretacji i krytycznego spojrzenia na otrzymane wyniki. Wszystkie umiejętności nabyte przez Doktorantkę podczas wykonywania pracy świadczą o tym, że jest doskonale wyszkoloną specjalistką w zakresie szeroko pojętej chemii organicznej, w szczególności fotochemii.

Podsumowując, wysoko oceniam wybór tematu badań w pełni zgodnego ze współczesnymi kierunkami badań.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa mgr Kitty Franciska Szabó zatytułowana „*Photochemical Methods for the Synthesis of Protected Amines*” spełnia warunki określone z art. 190 ust. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity Dz.U. 2023 poz. 742 z późn. zm.) oraz „Zasadami

postępowania w sprawie nadawania stopnia doktora w Instytucie Chemii Organicznej PAN” (Uchwała Rady Naukowej IChO PAN nr 224RN/07 z dnia 3 marca 2023 r.), w związku z tym wnoszę do Rady Naukowej IChO PAN o dopuszczenie mgr Kitti Franciska Szabó do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy i istotny wkład w rozwój dyscypliny, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Beata Kolesińska



Łódź, 11 08 2025 r