

Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

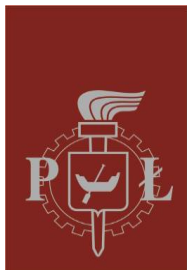
Recenzja pracy doktorskiej mgr Kitty Szabó p.t.

„Photochemical Methods for the Synthesis of Protected Amines”

**przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
w Warszawie w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych**

Identyfikacja nowych sposobów tworzenia wiązań węgiel-heteroatom z wykorzystaniem nieklasycznych metod aktywacji reagentów stanowi jedno z kluczowych wyzwań współczesnej syntezy organicznej. Dysertacja doktorska Pani mgr Kitty Szabó, wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod promotorską opieką Pani prof. dr hab. Doroty Gryko, cenionej Ekspertki z zakresu fotochemii organicznej, znakomicie wpisuje się w tę niezwykle atrakcyjną tematykę badawczą. Praca ta kreatywnie adresuje bowiem zagadnienia dotyczące tworzenia wiązania węgiel-azot oraz węgiel-węgiel w oparciu o fotochemiczne metody aktywacji reagentów. Zakres przedłożonej mi do oceny pracy dotyczy poszukiwań nowych metod syntezy amin, które są jedną z kluczowych klas związków organicznych. Zdefiniowane w pracy cele badawcze są ambitne i posiadają wyraźnie zaznaczony charakter poznawczy. Dlatego też uważam decyzję Doktorantki, o podjęciu badań z tego zakresu, za w pełni uzasadnioną z punktu widzenia naukowego.

Rozprawa doktorska Pani mgr Szabó została przygotowana w postaci monotematycznego cyklu publikacji wraz z komentarzem Autorki. Takie podejście jest w pełni uzasadnione biorąc pod uwagę wysoką jakość prac stanowiących podstawę przedstawionego do oceny cyklu. Składają się na niego bowiem trzy oryginalne publikacje w bardzo dobrych czasopismach chemicznych dedykowanych chemii organicznej (*Org. Lett.* oraz *Nat. Commun.*) o bardzo wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania IF, które zostały ogłoszone drukiem w latach 2022-2025. Warto zauważyć, że Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich wspomnianych publikacji. Analiza przekazanych z dysertacją oświadczeń współautorów jednoznacznie potwierdza wiodący wkład Kandydatki w ich powstanie. Pani mgr Szabó była zaangażowana nie tylko w realizację prac eksperymentalnych, ale również uczestniczyła w dyskusjach koncepcyjnych i była odpowiedzialna za przygotowanie pierwotnych wersji manuskryptów, z uwzględnieniem ich części eksperymentalnych. Opisanie w pracy badania zostały wykonane w ramach projektu zatytułowanego „Red light - a tool for organic and bioorthogonal chemistry”

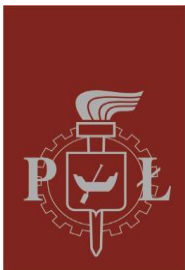


finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu Maestro, którego kierownikiem jest Pani Promotor rozprawy. Rezultaty pracy doktorskiej Doktorantka prezentowała również na trzech konferencjach naukowych o zasięgu międzynarodowym.

Przedstawiony przez Autorkę komentarz do cyklu publikacji nie jest szczególnie obszerny i liczy 36 stron. Został on przygotowany w języku angielskim, którego jakość nie budzi zastrzeżeń. Składa się z czterech podstawowych części: 1) rozdziału opisującego cel przeprowadzonych badań (Aims and objectives, 2 strony), 2) wprowadzenia literaturowego (Introduction, 18 stron), 3) opisu badań własnych Kandydatki (Results and Discussion, 15 stron) oraz 4) wniosków (Conclusions, 1 strona). Całość uzupełniają: streszczenia (w języku polskim i angielskim), podsumowanie dorobku naukowego Doktorantki oraz wykaz wykorzystywanych w pracy skrótów. Do pracy dołączono oryginalne publikacje stanowiące jej podstawę (w przypadku pracy w *Nat. Commun.* jest to zaakceptowany przez czasopismo manuskrypt, co potwierdzono załączonym do pracy listem od Edytora) razem z ich materiałami uzupełniającymi (Supporting Information). Literatura cytowana w pracy, obejmująca 93 pozycje ściśle związane z tematyką rozprawy, została umieszczona w postaci przypisów dolnych na stronie, na której pojawia się odpowiednie cytowanie. Takie podejście jest w pełni akceptowalne i wygodne dla czytelnika, ponieważ pozwala na szybkie powiązanie poruszanych zagadnień z konkretnym odnośnikiem literaturowym. Fragment ten został przygotowany niezwykle skrupulatnie i praktycznie nie zawiera błędów edytorskich.

Zdefiniowany przez Doktorantkę cel pracy obejmował poszukiwania nowych reaktywności generowanych fotochemicznie rodników z centrum na atomie azotu oraz azyrydyn umożliwiających tworzenia wiązań węgiel–azot i węgiel–węgiel i prowadzących do powstania amin i ich pochodnych. Tak zdefiniowany cel badawczy został następnie odniesiony do trzech zrealizowanych projektów naukowych opisanych w poszczególnych publikacjach stanowiących podstawę dysertacji. Takie podejście pozostawia lekki niedosyt, ponieważ nie definiuje konkretnej hipotezy badawczej i nie odnosi się do indywidualnego sposobu jej zaadresowania.

Wstęp literaturowy rozprawy został poświęcony omówieniu fotokatalitycznych metod tworzenia wiązania węgiel–azot przebiegających z udziałem rodników aminylowych, amidylowych, hydrazonylowych oraz iminylowych. Wybór tematu i materiału literaturowego, sposób jego usystematyzowania i dyskusji oceniam pozytywnie. Dobrze przygotowuje on bowiem czytelnika do lektury fragmentu poświęconego badaniom własnym Pani mgr Szabó. Warto zauważyć, że większość omawianych prac pochodzi z ostatnich lat (okres 2015–2024), co pokazuje jak konkurencyjnym i dynamicznie



rozwijającym się obszarem nauki jest fotokataliza oraz potwierdza aktualność podejmowanych przez Doktorantkę zagadnień. W kontekście zaprezentowanych w tym fragmencie prac badawczych zastanawiają mnie następujące kwestie:

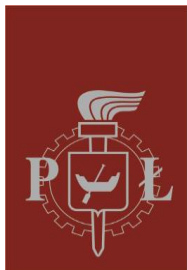
- Czy wykorzystanie na Schemacie 5 wskaźników przestrzennych w celu pokazania przestrzennego ułożenia atomu wodoru w strukturze związków **7** i **8** jest uzasadnione? Omawiana reakcja nie ma przecież charakteru przemiany enancjoselektywnej, a z przedstawionego zapisu i tak nie daje się odczytać konfiguracji absolutnej tych produktów.
- Czy przedstawiona na Schemacie 12 przemiana nieoznaczonego numerem karboanionu w związek **E** jest rzeczywiście promowanym przez katalizator irydowy procesem SET?

Poproszę o odniesienie się do tych dwóch uwag w ramach publicznej obrony pracy.

Wyniki badań własnych Doktorantki zostały opisane w kolejnym rozdziale pracy noszącym tytuł Results and Discussion. Autorka podzieliła go na trzy części główne odnoszące się bezpośrednio do poszczególnych publikacji będących podstawą pracy doktorskiej. Każdą z nich otwiera krótkie podsumowanie wcześniejszych prac badawczych dotyczących poruszanej problematyki, co pozwala lepiej zrozumieć motywacje Doktorantki do podjęcia prac w danym obszarze. Wykorzystywana przez Panią mgr Szabó metodologia badawcza była spójna i klasyczna dla tego obszaru badawczego. W każdym przypadku obejmowała ona: 1) badania optymalizacyjne nad wybraną reakcją modelową, 2) eksperymenty umożliwiające określenie zakresu stosowalności danej metody oraz 3) popartą doświadczalnie i/lub obliczeniowo propozycję mechanizmu reakcji.

Swoje prace Kandydatka rozpoczęła od opracowania eleganckiej metody γ -amidowania α,β -nienasyconych enonów za pomocą *N*-chronionych soli aminopirydyniowych. Reakcja przebiegała z utworzeniem dienolanów jako kluczowych związków pośrednich i charakteryzowała się wysoką γ -regioselektywnością. W niektórych przypadkach Doktorantka zaobserwowała tworzenie się produktów α -amidowania. W jaki sposób można wytłumaczyć tę zmianę regioselektywności reakcji? Za niezwykle atrakcyjny fragment tych badań uznaję zastosowanie opracowanej metodologii do amidowania wybranych związków biologicznie aktywnych. W kilku przypadkach reakcja ta prowadziła do utworzenia nowego centrum stereogenicznego. Jaka była diastereoselektywność tej przemiany w przypadku amidowania związków chiralnych?

Drugi fragment badań własnych dotyczył fotochemicznej reakcji aminowania pochodnych pirydyny z udziałem imin Zinckego oraz soli *N*-aminopirydyniowych. Reakcja charakteryzowała się wysoką regioselektywnością skutkując funkcjonalizacją pozycji C3

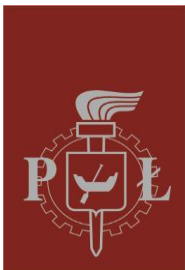


pierścienia pirydyny. Przeprowadzone prace syntetyczne zostały uzupełnione o badania mechanistyczne tłumaczące mechanizm i regioselektywność tej interesującej przemiany. Lektura tego fragmentu komentarza Autorki pozostawia pewien niedosyt. Doktorantka skupiła się w nim bowiem na aspektach technicznych, wskazując zakres prac poszczególnych współpracowników, zamiast nieco szerzej skomentować niezwykle ciekawy mechanizm transformacji i parametry sterujących jej wynikiem. W tym kontekście zastanawia mnie wybór drugorzędowej aminy wykorzystywanej do generowania imin Zinckego. Reakcja nie przebiegała np. z użyciem morfoliny, a wykorzystanie innych amin skutkowało znaczącym pogorszeniem wyników. Jak Doktorantka tłumaczy tę obserwację?

Ostatnia praca cyklu odbiega tematycznie od motywu wiodącego dwóch pierwszych prac jakim był rozwój nowych metod tworzenia wiązań węgiel-azot. Pozostaje jednak z nimi powiązana podejmując w znaczącej części zagadnienia dotyczące syntezy amin. Doktorantka opracowała bowiem regioselektywną reakcję otwarcia pierścienia azyrydyny. Przemiana była katalizowana przez witaminę B12 w układzie micelarnym. Utworzony związek kobaltoorganiczny w warunkach fotokatalitycznych ulegał przekształceniu w odpowiedni rodnik alkilowy partycypujący w następnej reakcji typu Giesego. Opracowana metodologia została rozszerzona również na epoksydy otwierając dostęp do alkoholi drugorzędowych.

Podsumowując stwierdzam, że przyjęty cel pracy został zrealizowany, a opracowane metody syntezy amin są bardzo interesujące i posiadają istotne elementy nowości naukowej. Zakres zrealizowanych badań jest szeroki, a staranność w sposobie ich realizacji nie budzi zastrzeżeń. Opisane badania są na wysokim, światowym poziomie i w pełnym zakresie spełniają warunek oryginalności. Drobne błędy gramatyczne i edytorskie pojawiające się w tekście nie wpływają na moją wysoką ocenę rozprawy, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny.

W mojej opinii rozprawa doktorska Pani mgr Kitty Szabó 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 2022 r. poz. 574 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie o dopuszczenie Pani mgr Kitty Szabó do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht

Jednocześnie, biorąc pod uwagę: 1) wysoki poziom naukowy zrealizowanych badań, 2) ich wartościowe wyniki skutkujące rozwiązaniami metodologicznymi poszerzającymi arsenał metod syntezy amin oraz 3) wysoką jakość powstałych w wyniku realizacji pracy doktorskiej publikacji zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Kitty Szabó przez Radę Naukową Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht