



Politechnika Warszawska
Wydział Chemiczny

Warszawa, 21.05.2026 r.

dr hab. inż. Artur Kasprzak, prof. uczelni
Katedra Chemii Organicznej,
Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska,
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa,
tel: 22 234 5442, e-mail: artur.kasprzak@pw.edu.pl
www: kasprzak.ch.pw.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej
pt. *Fotochemiczne i mechanochemiczne przegrupowania N-podstawionych β -laktamów w syntezie*
związków N-heterocyklicznych

Recenzowana rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej została zrealizowana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. inż. Bartłomieja Furmana, który od lat z licznymi sukcesami rozwija nowe ścieżki preparatywne użytecznych cząsteczek organicznych, w tym różnych klas związków heterocyklicznych. Promotorem pomocniczym rozprawy jest Pan dr inż. Piotr Szcześniak, co jest w pełni zrozumiałe, mając na uwadze, że badania w rozprawie były realizowane w ramach dwóch grantów Narodowego Centrum Nauki (NCN), tj. jednego (OPUS) kierowanego przez Promotora i drugiego (Sonata), w których dr Szcześniak pełnił rolę kierownika. Prace badawcze przedłożone w rozprawie były bardzo ambitne. Ich nadrzędnym celem było badanie użyteczności transformacji chemicznej N-podstawionych β -laktamów, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji aza-Friesa, w kierunku syntezy kompleksowych układów heterocyklicznych. Podążając za trendami współczesnej syntezy organicznej, Autorka zdecydowała się uwzględnić w badaniach przede wszystkim procesy indukowane energią mechaniczną (mechanochemia), procesy przepływowo a także fotochemię. Praca ma charakter przede wszystkim syntetyczny, w tym, mając na uwadze wyżej wskazane techniki reakcyjne, oscyluje wokół zagadnień związanych nieklasyczną preparatyką organiczną, wpisując się w koncepcję zielonej chemii.

Rozprawa doktorska została przedłożona w formie klasycznej monografii. Składa się ponad 35-stronicowego przeglądu literatury, około 60 stron dyskusji wyników własnych a także jest uzupełniona opisami wykonanych eksperymentów, które są niezwykle skrupulatnie przedstawione na około 110 stronach. Poszczególne rozdziały rozprawy następują po sobie w bardzo intuicyjny sposób a rozprawa ma klasyczny porządek, co ułatwia jej lekturę (w tym obszarze brakuje mi jedynie osobnego Rozdziału pt. „Podsumowanie i wnioski”). Wyniki w rozprawie są przedmiotem jednej



Politechnika Warszawska

Wydział Chemiczny

publikacji opublikowanej w cenionym czasopiśmie chemicznym z portfolio Królewskiego Towarzystwa Chemicznego (RSC) – *React. Chem. Eng.* (2023). Mgr Dolna jest pierwszą autorką tej pracy, co wskazuje na jej znaczny udział w postanie tego artykułu. Mając na uwadze bardzo ciekawą zawartość pracy i jakość wyników, co dokładniej dyskutuję niżej, pozostaje liczyć na kolejną publikację wyników w równie rozpoznawalnym czasopiśmie (w ślad na informację na str. 4 co do publikacji na etapie recenzji).

Informacje co do życiorysu Autorski, przedłożone na str. 4-6 rozprawy, wskazują, że pochwalić się ona może współautorstwem dwóch artykułów naukowych, opublikowanych w cenionych czasopismach branżowych (*React. Chem. Eng.* 2023 i *J. Org. Chem.* 2022). Kolejna publikacja jest w recenzji. Doktorantkę należy zdecydowanie pochwalić za aktywność konferencyjną, jako że jest autorką 10 wystąpień, spośród których na 2 konferencjach zdobyła nagrodę na najlepszą prezentację posterową. Te informacje wskazują, że czas realizacji Doktoratu był dla Autorki owocny a także stanowi solidne podwaliny do dalszego rozwoju naukowego.

Dyskusje w rozprawie poprzedza Rozdział 4 pt. „Cel i założenia pracy”. Jest to krótkie (2 strony), ale wystarczająco precyzyjne przedstawienie idei syntetycznych Autorki, które będą stanowiły treść następujących rozdziałów. Umieszczenie przed głównymi częściami rozprawy tego krótkiego wprowadzenia uważam za bardzo dobry pomysł, od razu wskazujący czytelnikowi zakres tematyczny prac, który już na pierwszy rzut oka jest bardzo bogaty. Sądzę, że umieszczenie rysunku w tej części rozprawy dodatkowo mogłoby poprawić odbiór tych treści, tym bardziej mając na uwadze bogactwo stosowanych technik preparatywnych a także badanych przejść syntetycznych.

Przegląd literatury (Rozdział 5, str. 15-51) stanowi kompleksowe omówienie najważniejszych zagadnień, wprowadzających czytelnika do tematyki pracy. W tej części rozprawy przedyskutowano zastosowania związków zawierających ugrupowanie β -laktamowe w syntezie użytecznych związków organicznych w ujęciu ogólnym, skupiając się zarówno na reaktywności tego szkieletu organicznego a także na możliwościach przekształceń do innych związków chemicznych, w tym bardziej rozbudowanych pochodnych heterocyklicznych. Omówiono również mechanizm reakcji aza-Friesa, podkreślając przy tym warianty tego istotnego w chemii organicznej procesu i wskazując na możliwości preparatywne β -laktamów i pokrewnych pochodnych, w tym zawierających *N*-podstawione pierścienie. W tej części pracy zacytowano ponad 115 pozycji literaturowych, co wskazuje na odpowiednie zorientowanie się Autorki w obszarach tematycznych pracy. Ten rozdział pracy oceniam zatem bardzo wysoko.

Rozdział 6, stanowiący kluczową część rozprawy opisujący wyniki prac badawczych Autorki, rozpoczyna się na stronie 52. W Podrozdziale 6.1 zatytułowanym „Cel badań”, stanowiącym prelude do opisu wyników własnych (Podrozdział 6.2 i dalej), Autorka przedstawia, już w nieco bardziej precyzyjnej formie uzupełnionej o schematy i niezbędne detale strukturalne, cel prac



Politechnika Warszawska

Wydział Chemiczny

badawczych w rozprawie. W ujęciu ogólnym, zamysłem Autorki było zainicjowanie nowej ścieżki badawczej mającej na celu opracowanie strategii syntetycznych przegrupowań aza-Friese- β -laktamów, w szczególności w warunkach nieklasycznej syntezy organicznej (fotochemia, mechanochemia, reakcje w warunkach przepływowych). Zadania badawcze podzielono pod względem strukturalnym na typ otrzymywanego układu heterocyklicznego, to jest podjęto się syntezy 2,3-dihydro-4-pirydynonów oraz 2,3-dihydrochinolin-4-onów, rozwijając przy tym metodologię zielonej chemii. Na licznych schematach wskazano na ograniczenia obecne stosowanych metod, podkreślając przy tym znaczną nowość proponowanych idei preparatywnych. Ten podrozdział stanowi bardzo dobre wprowadzenie do omówionych dalej wyników prac własnych.

Podrozdział 6.2 opisuje wyniki syntez związane z przegrupowaniami *N*-winylo-azetydyn-2-onów w kierunku otrzymywania 2,3-dihydro-4-pirydynonów, które Autorka prowadziła na drodze fotochemicznej. Opis wyników w tym obszarze jest poprzedzony parustronicowym wprowadzeniem do zastosowania fotochemii w syntezie organicznej a także do znanych metod transformacji amidów z wykorzystaniem tej nieklasycznej ścieżki syntetycznej. Opis wyników własnych (str. 64 i dalej) oscyluje wokół badań rozważanych transformacji chemicznych zarówno z użyciem klasycznej syntezy w kolbie reakcyjnej (określanej przez Autorkę mianem „syntezą w układzie porcjowym”) a także w warunkach przepływowych. Należy to uznać za solidną koncepcję badawczą, nadającą pracy aspekt praktyczny i zwiększający nowość uzyskanych wyników. W wyniku serii przeprowadzonych syntez, Autorka dowiodła możliwości zastosowania obydwu koncepcji preparatywnych w syntezie docelowych układów heterocyklicznych. Równocześnie, wskazała na zalety stosowania reakcji w przepływie, w kierunku osiągnięcia zarówno korzystniejszych wyników syntez, jak także zwiększenie przyjazności procesu dla środowiska, mając na uwadze między innymi możliwość ograniczenia kosztocłonności procesu. Jako kluczowy parametr procesu wskazano czas naświetlania mieszaniny reakcyjnej, a dzięki zastosowaniu reakcji w przepływie zaprezentowano możliwości kontroli równowagi pomiędzy maksymalnym stężeniem otrzymywanego produktu a zawartością w mieszaninie produktów chemicznej degradacji. Jako zwięźczenie tego etapu badań można uznać zaprezentowanie możliwości wykorzystania jednego z otrzymanych związków (enaminon oznaczony w pracy numerem **85a**) w roli bloku budulcowego leków i związków pochodzenia naturalnego o złożonej strukturze, zawierających szkielet benzoindolizydynowy.

W Podrozdziale 6.3 (str. 79 i dalej) Autorka opisała natomiast wyniki bardzo interesujących badań syntetycznych związanych z mechanochemicznym podejściem w syntezie *N*-arylo- β -laktamów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów. Na wstępie (Podrozdział 6.3.1) Autorka krótko, ale wystarczająco precyzyjnie, wprowadza czytelnika w temat stosowania mechanochemii jako zielonej alternatywy dla znanych procesów chemicznych. Kolejno, w Podrozdziale 6.3.2



Politechnika Warszawska

Wydział Chemiczny

Doktorantka przedstawia ideę mechanochemicznych reakcji wieloetapowych, wprowadzając przy tym (str. 87-88) cele swoich badań w ramach tego tematu koncepcyjnego, które oscylowały wokół prób prowadzenia syntezy 2,3-dihydrochinolin-4-onów w warunkach mechanochemicznego sprzęgania Ullmanna–Goldberga z sekwencyjnym procesem przegrupowania aza-Friesa, bez wyodrębniania produktu pośredniego pierwszej reakcji, a zatem wpisującym się w ideę jednonaczyniowej (*one-pot*) reakcji wieloetapowej. Od str. 88 (Podrozdział 6.3.3) są przedstawione kluczowe wyniki własne Doktorantki w ramach tej ścieżki badawczej. Za istotny walor tych prac, oprócz opracowania nowej strategii syntezy dwóch klas azotowych związków heterocyklicznych na drodze katalizowanej miedzą reakcji tworzenia wiązań węgiel-azot, uważam przeprowadzenie kompleksowych prac badawczych szczególnie związanych ze stwierdzeniem kluczowego wpływu stosowania ucierania wspomaganego cieczą (LAG) na efektywność reakcji. W tym zakresie, mnogość wykonanych przez Autorkę eksperymentów pokazuje jej kunszt eksperymentatorski, dzięki któremu było możliwe pokonanie istotnych ograniczeń projektowanego procesu jednonaczyniowej syntezy rozbudowanych pochodnych 2,3-dihydrochinolin-4-onów, związanych w szczególności z niekorzystnym wpływem środowiska kwaśnego lub zasadowego na sekwencję reakcji. Za istoty walor prac uważam również zaprezentowanie skalowalności opracowanego procesu mechanochemicznego (reakcja w skali gramowej jednego z produktów) a także zademonstrowanie możliwości translacji opracowanej metodologii w kierunku syntezy związku aktywnego biologicznie (chlorochina). Chciałbym również pochwalić Autorkę za skrupulatne podawanie technicznych szczegółów opracowywanych procesów mechanochemicznych, co nie jest jednoznacznie oczywiste analizując literaturę przedmiotu w obszarze mechanochemicznej syntezy różnych klas związków organicznych. Tabela 18 jest znakomitym przykładem świadomości Autorki w tym obszarze. W rezultacie, nie mam wątpliwości dotyczących powtarzalności procesów opracowanych przez Autorkę, co jest wnioskiem kluczowym z punktu widzenia dalszych prac badawczych w zainicjowanych obszarach, czy to w macierzystej grupie badawczej, czy przez innych naukowców.

Wyniki przedstawione w rozprawie cechują się wysokim poziomem naukowym, zarówno w obszarze nowych metod syntezy związków heterocyklicznych, jak i nieklasycznych metod preparatywnych w chemii organicznej. Procedury syntetyczne zostały starannie zaplanowane i wzorowo zrealizowane a otrzymane związki były poddane skrupularnej analizie z użyciem adekwatnych technik w celu potwierdzenia ich budowy i czystości (w tym: spektroskopia NMR, spektrometria MS, analiza rentgenostrukturalna). Autorka konstruuje poprawne wnioski na podstawie wyników syntez i analiz, wskazując przy tym ograniczenia danych metod a także wskazując na przyszłe możliwości rozwoju zainicjowanych ścieżek syntetycznych. W tym miejscu pozwolę sobie na dwa przemyślenia co do konstrukcji pracy. Po pierwsze, w rozprawie zabrakło mi wyodrębnienia osobnego rozdziału „Podsumowanie i wnioski”, mającego na celu syntetyczne (1-2



Politechnika Warszawska

Wydział Chemiczny

stronicowe) zebranie najważniejszych osiągnięć i konkluzji pracy. Podrozdziały w Rozdziale 6 kończą się krótkimi podsumowaniami wyników w paru miejscach, głównie na koniec podrozdziału, bez zorganizowanej struktury w ujęciu całej rozprawy. Sądzę więc, że obecność w pracy przytoczonego rozdziału, występującego bezpośrednio po Rozdziale 6, byłaby korzystnym zwieńczeniem opisu wyników własnych. Po drugie, zabrakło mi załączenia atlasu widm NMR oraz IR, albo przedstawienia dyskusji nt. widm NMR niektórych, najciekawszych związków, wraz z adekwatnymi rysunkami (np. w przypadku widm diastereoizomerów **125** i **126**). W mojej ocenie, mocniej podkreśliłoby to mnogość rezultatów pracy badawczej Doktorantki i a także jej kunszt analityczny. Nie zmienia to faktu, że pracę czyta się dobrze a mnogość danych nie pozostawia złudzeń co do skrupulatnego i przegładowego przeprowadzenia badań przez Doktorantkę.

W trakcie lektury pracy nasunęło mi się parę pytań, wynikających z mojej ciekawości naukowej w obszarach tematycznych powiązanych z pracą. W trakcie publicznej obrony proszę Doktorantkę o przedyskutowanie niżej wskazanych kwestii.

1. W nawiązaniu do danych przedstawionych na Schemacie 56, prosiłbym o przedyskutowanie wpływu charakteru elektronowego podstawnika w budowie substratu na osiągniętą wydajność syntezy. Czy można nakreślić zależność pomiędzy wydajnością reakcji a budową substratu? Nakreślenia tego typu (lub podobnej) korelacji nie znalazłem w tekście rozprawy dotyczącej tych wyników (w szczególności str. 72-76). Autorka raczej skupiła się na porównaniu wydajności syntez według podejścia klasycznego i w przepływie (str. 76, pierwszy akapit), co jest oczywiście niemniej wartościowe.
2. Na stronie 78 nadmieniono, że badania syntezy związków oznaczonych w pracy numerami **125** i **126** uzupełniono rozważaniami kwantowo-mechanicznymi z zakresu DFT (cyt. „*Ponadto przeprowadzone obliczenia kwantowo-mechaniczne metodą DFT (ang. density functional theory) potwierdziły zaproponowany na schemacie 59 stereochemiczny przebieg reakcji.*”). Jako że w rozprawie nie przedstawiono dokładniejszej dyskusji na temat tego nietrywialnego zagadnienia a przejścia przedstawione w jasnoszarym polu na Schemacie 59 pozostawiają pewien niedosyt, prosiłbym o rozwinięcie tego wątku. Sądzę, że będzie miało to korzystny wymiar w trakcie obrony, nie tylko pokazując szeroki zakres prac badawczych Autorki, ale również demonstrując możliwości racjonalizacji wyników opracowywanych syntez.
3. W nawiązaniu do reakcji prowadzonych mechanochemicznie (Podrozdział 6.3.3), prosiłbym o przedstawienie w postaci tabelarycznej porównania parametrów zielonej chemii dla wybranej, reprezentatywnej reakcji prowadzonej w warunkach mechanochemicznych i na drodze klasycznej syntezy w roztworze, korzystnie stosując powszechnie przyjęte, zunifikowane parametry określane metryką Clarka (*Green Chem.* **2015**, *17*, 3111-3121). Tym sposobem, Doktorantka będzie mogła w sposób jednoznaczny i efektywny zademonstrować



Politechnika Warszawska

Wydział Chemiczny

w trakcie obrony zalety opracowanych przez siebie reakcji według tego nieklasycznego podejścia preparatywnego.

4. W nawiązaniu do danych zawartych na Schemacie 77 i powiązanej dyskusji na temat wyboru najlepszego rozpuszczalnika do procesu tarcia wspomaganego cieczą (LAG), jestem ciekaw czy Autorka rozważała (testowała) użycie w tym celu nitrometanu, mając na uwadze jego częste stosowanie w tej roli w procesach mechanochemicznych z racji szeregu korzystnych parametrów fizykochemicznych tego związku z punktu widzenia mechanochemii.
5. Na str. 94, gdzie przedstawiono dyskusję związaną z zakresem stosowalności metody (dane na Schemacie 72) zabrakło mi bardziej dogłębnej dyskusji na temat potencjalnych przyczyn niepowodzenia niektórych syntez, w szczególności produktu **3aak** (związek zawierający grupę *tert*-butylową). Rozpad tego związku w warunkach eksperymentu jest w mojej opinii dość ciekawym zjawiskiem. Co ciekawe, z sukcesem udało się otrzymać produkty o bardziej wyrafinowanej budowie niż dyskutowany. Pozostając w temacie, zaciekał mnie również brak sukcesu syntezy związków **3aan** (związek zawierający szkielet adamantanu) oraz **3aal** (związek zawierający szkielet cykłododekanu). Wstępnie sądziłem, że reakcja jest nieefektywna w syntezie związków zawierających *spiro* atom węgla, natomiast tę tezę obala powodzenie reakcji, gdzie produktem był związek zawierający szkielet cykloheksanu (**3aai**). Prosiłbym o próbę dyskusji tych wyników w trakcie publicznej obrony.
6. Pytanie ma charakter koncepcyjny. Mając na uwadze nowoczesne trendy w nieklasycznej syntezie organicznej a także nowatorstwo wyników uzyskanych w ramach pracy, prosiłbym Doktorantkę o przeprowadzenie dyskusji związanej z możliwością opracowania syntez fotomechanochemicznych w ramach zainicjowanych procesów. Czy, i jeśli tak to w jakim obszarze, widzi Pani potencjał rozwoju takiej gałęzi badawczej w ramach zainicjowanych ścieżek? Dla jasności przekazu, pozwolę sobie w tym miejscu przywołać niedawno opublikowany interesujący artykuł przeglądowy autorstwa Millwarda i Zysmana-Colmana: *ACS Central Sci.* **2026**, *12*, 17-27.

Wysoko oceniam pracę pod względem językowym i edytorskim. Rozprawa jest przygotowana starannie i prezentuje wysoki poziom dbałości o szczegóły. Tekst wszystkich części pracy jest uzupełniony licznym materiałem graficznym, ułatwiającym odbiór dyskutowanych treści. Wzory chemiczne są przedstawione w sposób poprawny a także estetyczny. Poniżej przedstawiam kilka wybranych, drobnych uwag edytorskich i językowych, które zauważyłem w trakcie lektury tekstu. Chciałbym podkreślić, że niżej wymienione i inne drobne niedociągnięcia nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę jakości wyników oraz tekstu przedłożonej rozprawy.

- Z punktu widzenia jednorodności przekazu, pokazanie niektórych szkieletów organicznych w formie przechylonej przy jednoczesnym pokazaniu innych w formie klasycznej (patrz, np.



Politechnika Warszawska

Wydział Chemiczny

Schemat 60, „lto”, podstawnik pirenowy *versus* fenyłowy), jest mniej korzystne, niż zaprezentowanie wszystkich szkieletów w tej samej konwencji.

- Nie jestem przekonany o zasadności umieszczania wzorów substratów do syntez na osobnym schemacie, w tym miejscu mam na myśli np. Rysunek 6 (str. 90). Sądzę, że te treści z powodzeniem mogłyby się znaleźć na adekwatnym schemacie prezentującym docelową ścieżkę preparatywną.
- Niekiedy brakowało mi podania odnośnika literaturowego dotyczącego konstruowanego wniosku, np. co do zdania „Ze względu na ograniczoną efektywność klasycznej, rozтворowej, metody sprężania w przypadku bardziej złożonych układów β -laktamowych (...)” na str. 91.
- Notacje sygnałów na widmach ^{13}C NMR powinny rozpoczynać się od oznaczenia „ $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR” a nie „ ^{13}C NMR”, gdyż, jak sądzę, rejestrowano widma ^{13}C NMR odsprężone od protonów.
- W notacji sygnałów na widmach ^1H NMR przy podawaniu stałych sprzężenia (J) korzystne byłoby uściślenie typu jąder ulegających sprzężeniu a także liczby wiązań, przez które zachodzi sprzężenie.
- Między wartością temperatury a symbolem oznaczającym jednostkę nie powinno być spacji, np. na str. 47 „0 °C”.
- W przypadku podawania czasu reakcji korzystniej byłoby używać skrótu „godz.” w miejsce „h”.

Podsumowując, w moim przekonaniu przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej, zatytułowana „Fotochemiczne i mechanochemiczne przegrupowania N -podstawionych β -laktamów w syntezie związków N -heterocyklicznych”, spełnia wszystkie wymogi ustawowe (art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce) i zwyczajowe stawiane rozprawom doktorskim. Zarówno ciekawa tematyka badawcza, związana z badaniem transformacji tytułowych związków z użyciem nieklasycznych podejść preparatywnych (fotochemia, mechanochemia, reakcje przepływowo) oraz sposób rozwiązania zidentyfikowanego problemu badawczego zostały odpowiednio zaplanowane i kompleksowo zrealizowane. Nie mam wątpliwości, że przedstawione wyniki badań syntetycznych stanowią istotne osiągnięcie naukowe w dyscyplinie nauki chemicznej w obszarze szeroko pojętej syntezy organicznej układów heterocyklicznych w warunkach nieklasycznych, pokazując atrakcyjne możliwości stosowania metod zielonej chemii jako nowego narzędzia w tej gałęzi chemii organicznej. Autorka wykazała się umiejętnością efektywnego rozwiązania nietrywialnego problemu badawczego w oparciu o swoją wiedzę i umiejętności eksperymentatorskie z zakresu chemii organicznej, w tym nieklasycznych technik preparatywnych. **Wnioskuje zatem dopuszczenie mgr Dolnej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**