



Białystok, 22.05.2026

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej
pt. „Fotochemiczne i mechanochemiczne przegrupowania N-podstawionych β-laktamów
w syntezie związków N-heterocyklicznych”, sporządzona w odpowiedzi na pismo zastępcy
dyrektora ds. naukowych Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie
prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego z dnia 13 kwietnia 2026 roku.**

Praca doktorska Pani mgr Magdaleny E. Dolnej została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod kierunkiem prof. dr. hab. Inż. Bartłomieja Furmana oraz dr inż. Piotra Szcześniaka.

Tematyka przedłożonej rozprawy doktorskiej dotyczy wykorzystania przegrupowania aza-Friessa *N*-podstawionych β-laktamów w syntezie układów *N*-heterocyklicznych z zastosowaniem metod fotochemicznych i mechanochemicznych. Zakres pracy obejmuje zarówno opracowanie nowych metod syntetycznych, jak i próbę prowadzenia procesów zgodnie z zasadami zielonej chemii, poprzez ograniczenie ilości rozpuszczalników organicznych oraz wykorzystanie światła UV lub energii mechanicznej jako czynników promujących reakcję.

Dorobek badawczy Pani Dolnej w zakresie przedstawionej pracy obejmuje jeden artykuł naukowy opublikowany w czasopiśmie *Reaction Chemistry and Engineering* oraz jedną pracę wystaną, która na dzień złożenia rozprawy znajdowała się w trakcie recenzji. Ponadto Doktorantka jest współautorką jednej publikacji niezwiązanej bezpośrednio z tematyką pracy doktorskiej.

Dostarczona do recenzji rozprawa doktorska ma formę monografii i podzielona została na kilka części przedstawionych na 267 stronach jednolitego manuskryptu. Autorka przedstawiła założenia i wyniki swoich badań w sposób typowy dla prac z zakresu chemii. Praca zawiera „Cel i założenia pracy” (2 strony), „Wstęp literaturowy” (37 stron), „Badania własne” (61 stron z czego 15 stron to również wstęp teoretyczny), „Część eksperymentalną” (142 strony). W skład rozprawy wchodzi również: „Streszczenie/Abstrakt” (2 strony), „Publikacje” (1 strona), „Wykaz wystąpień konferencyjnych” (2 strony) oraz „Wykaz skrótów i oznaczeń” (2 strony). Pracę kończy spis bibliografii (13 stron, 262 pozycje).

Układ pracy jest logiczny i przejrzysty. Poszczególne rozdziały prowadzą czytelnika od zagadnień literaturowych, poprzez przedstawienie założeń pracy, aż po omówienie wyników badań własnych oraz część eksperymentalną.

Ocena części literaturowej:

Praca rozpoczyna się od części literaturowej podzielonej na dwa główne rozdziały. W pierwszym Autorka przedstawiła ogólną charakterystykę β-laktamów jako antybiotyków oraz

prekursorów w syntezie organicznej. Omówiono reaktywność pierścienia β -laktamowego, metody funkcjonalizacji atomu azotu oraz transformacje prowadzące do układów sześcioczłonowych. W dalszej części przedstawiono między innymi reakcje N-arylowania katalizowane palladem, miedzią i niklem oraz aspekty mechanistyczne tych przemian. Autorka odnosi się w tej części do zagadnień bezpośrednio związanych z badaniami własnymi, przede wszystkim: funkcjonalizacji N-podstawionych β -laktamów, reakcji N-arylowania i N-winylowania, transformacji prowadzących do układów sześcioczłonowych, reaktywności napiętego pierścienia β -laktamowego, przegrupowań aza-Friesa w układach amidowych. Drugi rozdział części literaturowej poświęcono przegrupowaniu Friesa i aza-Friesa w układach amidowych. Doktorantka porównuje klasyczne przegrupowanie Friesa z przegrupowaniem aza-Friesa oraz opisuje mechanizmy tych przemian zależne od warunków prowadzenia reakcji. Rozdział kończy zestawienie doniesień literaturowych dotyczących przegrupowań w cyklicznych laktamach innych niż β -laktamy. W mojej opinii część literaturowa została przygotowana starannie i zawiera szeroki przegląd literatury związanej z tematyką pracy. Pewnym mankamentem jest jednak to, że bardziej szczegółowe omówienie zagadnień bezpośrednio związanych z właściwą tematyką doktoratu, takich jak przegrupowanie N-winylo-azetydyn-2-onów czy podstawy syntezy mechanochemicznej, zostało przeniesione do wstępów poprzedzających badania własne. Nie stanowi to istotnej wady pracy, jednak bardziej klasyczny układ rozprawy sugerowałby umieszczenie całego wprowadzenia literaturowego w jednym miejscu.

Ocena badań własnych:

Rozdział „Badania własne” został podzielony na dwa podrozdziały. W pierwszej części badań Doktorantka przedstawiła metodologię prowadzącą do otrzymywania sześcioczłonowych enaminonów z optycznie czystych N-winylo-azetydyn-2-onów z wykorzystaniem reakcji przegrupowania inicjowanej promieniowaniem UV-C. Badania prowadzono zarówno w warunkach klasycznych (z reagentami dodawanymi porcjami), jak i w układzie przepływowym. Na uwagę zasługuje wykorzystanie światła UV-C jako jedyne go czynnika aktywującego, bez konieczności stosowania dodatkowych aktywatorów ani fotosensybilizatorów. W drugiej części pracy Doktorantka opracowała mechanochemiczny protokół typu one-pot integrujący reakcję sprzęgania Ullmanna-Goldberga z przegrupowaniem aza-Friesa. Szczególnie interesującym elementem tej części pracy jest próba przeprowadzenia dwóch pozornie niekompatybilnych środowiskowo przemian chemicznych w jednym naczyniu reakcyjnym z wykorzystaniem techniki LAG.

Realizacja celu pracy:

Głównym celem rozprawy było wykazanie użyteczności syntetycznej przegrupowania aza-Friesa N-podstawionych β -laktamów jako strategii prowadzącej do otrzymywania wysoce sfunkcjonalizowanych układów heterocyklicznych. W mojej opinii przedstawione wyniki wskazują, że założony cel został osiągnięty w znacznym stopniu. Doktorantka: opracowała metodę syntezy 2,3-dihydro-4-pirydynonów z wykorzystaniem fotoindukowanego przegrupowania aza-Friesa, wykazała możliwość prowadzenia reakcji w układzie przepływowym, zbadała wpływ warunków reakcji na przebieg przemiany, wykazała zachowanie stereochemii pochodzącej z chiralnych substratów, opracowała mechanochemiczny protokół prowadzący do

pochodnych 2,3-dihydrochinolin-4-onu, przeprowadziła badania zakresu stosowalności opracowanych metod, wykonała mechanochemiczną syntezę chlorochiny jako demonstrację praktycznej użyteczności metody. Na uwagę zasługuje fakt, że badania nie ograniczały się jedynie do prostych substratów modelowych. Doktorantka badała również bardziej złożone układy heterocykliczne oraz pochodne steroidowe, co pozwoliło lepiej ocenić zakres stosowalności opracowanych metod syntetycznych. Część informacji zamieszczonych w rozdziale „Cel i założenia pracy” mogłaby naturalnie znaleźć się w zakończeniu części literaturowej jako uzasadnienie podjęcia badań. Natomiast fragmenty dotyczące przewidywanych zalet opracowanych metod bardziej odpowiadają charakterowi podsumowania lub dyskusji wyników. Pomimo tego przedstawione założenia badawcze pozostają zrozumiałe i korespondują z zakresem przeprowadzonych badań eksperymentalnych.

Mocne strony pracy:

Za mocne strony rozprawy uważam przede wszystkim:

- dużą liczbę przebadanych przykładów reakcji, pozwalającą ocenić zakres stosowalności metod;
- wykorzystanie zarówno prostych substratów modelowych, jak i bardziej złożonych układów heterocyklicznych oraz steroidowych;
- próbę opracowania metod zgodnych z zasadami zielonej chemii;
- zastosowanie chemii przepływowej oraz mechanochemii;
- skonstruowanie układu do reakcji przepływowych z jednoczesnym monitoringiem UV-Vis;
- przeprowadzenie mechanochemicznej syntezy chlorochiny jako przykład aplikacyjności opracowanej metody syntezy do związków aktywnych biologicznie o charakterze leków.

Uwagi krytyczne i dyskusyjne:

W całej rozprawie widoczny jest bardzo duży nakład pracy eksperymentalnej związany zarówno z przygotowaniem substratów, jak i z optymalizacją badanych reakcji. Jednocześnie mnogość przedstawionych wariantów reakcji utrudnia miejscami jednoznaczne śledzenie najważniejszych wyników oraz wyciąganych wniosków. W kilku fragmentach pracy czytelnik otrzymuje bardzo obszerny materiał eksperymentalny, natomiast zabrakło bardziej syntetycznego podsumowania obserwowanych zależności i tendencji. Pewne elementy redakcyjne dodatkowo utrudniają interpretację wyników. Przykładowo, w schematach 15 i 16 numeracja podstawników w produktach różni się od numeracji zastosowanej dla substratów, co utrudnia śledzenie przebiegu przegrupowania. Bardziej konsekwentny sposób oznaczania związków ułatwiłby analizę przedstawionych danych. Podobny problem dotyczy schematów podsumowujących produkty reakcji (Schematy 72 i 78), gdzie przyjęty sposób numeracji utrudnia szybkie odnalezienie poszczególnych produktów. Brak podania źródeł zdjęć w części eksperymentalnej (własne, z Internetu, AI?).

W związku z przedstawionymi wynikami nasuwają się również następujące pytania i kwestie dyskusyjne:

- *Proszę o komentarz dotyczący użytego w pracy określenia „łagodniejsze warunki reakcji” (str. 30). Uprzejmie proszę o wskazanie, względem jakich konkretnych warunków prowadzono to porównanie oraz które parametry uznano za decydujące.*

- Z uwagi na szeroki zakres przebadanych substratów proszę o przedstawienie bardziej ogólnych zależności wynikających z uzyskanych rezultatów. Czy określone grupy funkcyjne lub typy podstawników wpływają korzystnie lub niekorzystnie na wydajność przegrupowania aza-Friesa?
- Na schemacie 56 przedstawiono wyniki reakcji dla pochodnych zawierających podstawniki furanowy oraz tiofenowy. W przypadku układu furanowego nie uzyskano produktu reakcji, natomiast analogiczny układ tiofenowy reagował z wysoką wydajnością. Proszę o komentarz, jaki wpływ może mieć zamiana atomu tlenu na siarkę na przebieg analizowanej transformacji.
- Reakcje prowadzone w układzie przepływowym oraz w układzie wsadowym (okresowym) przeprowadzono przy różnych stężeniach substratu (2 mmol/dm³ względem 10 mmol/dm³). Proszę o komentarz, z czego wynikał taki dobór warunków oraz czy uważa Pani, że różnice stężeń mogły wpływać na obserwowane wydajności reakcji.
- W podsumowaniu pierwszej części badań własnych wskazano, że zastosowanie układu przepływowego ogranicza zużycie energii i ilość odpadów. Proszę o komentarz, czy w ramach pracy doktorskiej prowadzono analizę ilościową tych parametrów, czy też stwierdzenie to oparto głównie na danych literaturowych.
- W części literaturowej zastosowano podział na młyny planetarno-kulowe oraz horyzontalne, natomiast w części eksperymentalnej młyn Retsch MM400 określany jest jako „młyn kulowy”. Uprzejmie proszę o przedstawienie przyjętego nazewnictwa oraz wskazanie, czy stosowana terminologia odpowiada klasyfikacji przedstawionej wcześniej w pracy.
- Proszę o komentarz dotyczący metodologii wyznaczania temperatury wewnątrz naczynia reakcyjnego podczas syntez mechanochemicznych. Czy wzięto pod uwagę wpływ wielkości naczynia oraz rodzaju materiału, z którego wykonano naczynie (stal nierdzewna vs. tlenek cyrkonu), na przewodnictwo cieplne oraz rzeczywistą temperaturę mieszaniny reakcyjnej?
- W części dotyczącej reakcji typu one-pot wykazano konieczność zastosowania dodatku LAG oraz zwiększonej ilości kwasu triflowego. Czy uważa Pani, że wykonanie dodatkowych badań z użyciem tańszego kwasu do wcześniejszego zubożenia K₂CO₃ pozwoliłoby weryfikować hipotezę dotyczącą możliwości obniżenia kosztów procesu?
- Pewien niedosyt pozostawia także stosunkowo ograniczona dyskusja dotycząca parametrów PMI i aspektów ekonomii procesu, mimo że wyniki wskazują na przewagę metod mechanochemicznych nad klasycznymi metodami roztworowymi. Proszę o komentarz do tych wyników oraz ocenę, czy widzi Pani konieczność rozszerzenia badań o bardziej szczegółową analizę wpływu zastosowanej metodologii na ekonomię procesu i zgodność z zasadami zielonej chemii.

Uwagi redakcyjne i językowe:

Rozprawa została napisana klarownym i poprawnym językiem naukowym, cechującym się precyzją oraz spójnością argumentacji. Autorka jednak nie uniknęła kilku błędów stylistycznych, literówek oraz skrótów myślowych. Z uwagi na obowiązek recenzencki podaję kilka przykładów. W pracy nie wspomniano, do czego używano DME (spis skrótów); jest za to skrót DMEDA, który nie został tu wyjaśniony. Str. 36 ostatni wers, brak spacji. Styl: str. 42. „... ich szczegółowe omówienie nie będzie głębiej omawiane”; str. 49 jest „o prawie 20%”, powinno być „o 20 pkt procentowych”; str. 72 jest „przez okres 50 minut w układzie przepływowym”; powinno być „300 minut”, str. 76 jest „informacji stereochemicznej” powinno być „bez izomeryzacji wiązania

podwójnego” lub „z zachowaniem konfiguracji Z/E”, str. 77 słowo „potencjalnej” jest zbędne; str. 78 „katalitycznej ilości inicjatora rodnikowego AIBN” (40 mol% nie jest ilością katalityczną, a AIBN inicjatorem a nie katalizatorem); str. 89 „otrzymując dihydrocholesteronu 150a”; str. 227 jest „metodą kolumny chromatograficznej”, powinno być „metodą chromatografii kolumnowej”. Schemat 28 str. 42 powinno być „O-metalowanie”, a nie „o-metalowanie”. Podsumowanie powinno być oddzielnym punktem. Zastosowano kropki zamiast przecinków w opisie danych NMR (jak w j. angielskim). Warto rozważyć zastąpienie określenia „reakcja porcjowa” terminem „reakcja wsadowa”, który jest powszechniej stosowany w chemii i inżynierii chemicznej jako odpowiednik *batch reaction* oraz przeciwieństwo reakcji przepływowej. Chlorochina jest obecnie rzadziej stosowana w leczeniu malarii ze względu na narastającą oporność patogenów, jednak nadal znajduje zastosowanie w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) dzięki swoim właściwościom immunomodulującym i przeciwzapalnym.

Uwagi te nie wpływają jednak na wartość merytoryczną opracowania. Służą jedynie wskazaniu drobnych aspektów wymagających dopracowania i mogą stanowić cenną wskazówkę przy przygotowywaniu kolejnych publikacji naukowych oraz podczas dyskusji podczas obrony rozprawy doktorskiej.

Podsumowanie:

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi obszerne i konsekwentnie zrealizowane opracowanie dotyczące wykorzystania przegrupowania aza-Friese *N*-podstawionych β -laktamów w syntezie układów *N*-heterocyklicznych. Na szczególne podkreślenie zasługuje połączenie klasycznych zagadnień chemii heterocyklicznej z nowoczesnymi metodami aktywacji reakcji, takimi jak fotochemia przepływowa oraz mechanochemia. Praca wnosi element nowości naukowej poprzez opracowanie nowych metod prowadzących do syntezy 2,3-dihydro-4-pirydynonów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów oraz przebadanie zakresu ich stosowalności. Przedstawione uwagi mają głównie charakter dyskusyjny i nie obniżają wartości naukowej rozprawy. W mojej opinii praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnosi wartościowy wkład do rozwoju nauk chemicznych, szczególnie w obszarze chemii organicznej i metodologii syntezy organicznej.

Wniosek końcowy:

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej pt. „Fotochemiczne i mechanochemiczne przegrupowania N-podstawionych β -laktamów w syntezie związków N-heterocyklicznych” spełnia wszystkie wymagania określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 595, z późn. zm.) oraz w związku z art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. i zwracam się do wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej do dalszych etapów postępowania doktorskiego.