



Łódź, 7 czerwca 2026r.

Dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ
Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
ul. Tamka 12, 92-403 Łódź
Tel (+48)(42) 635 57 66

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

Zrównoważona chemia organiczna, często utożsamiana z terminem *zielona chemia*, to obszar syntezy organicznej koncentrujący się na projektowaniu procesów w sposób możliwie przyjazny dla środowiska oraz ekonomicznie zasadny. Stąd, głównym jej celem jest ograniczenie zużycia surowców i energii, minimalizacja ilości odpadów, stosowanie bezpiecznych reagentów i metod umożliwiających ograniczenie zużycia rozpuszczalników. Wdrażanie zasad zrównoważonej chemii, przyczyniających się do rozwoju nowoczesnych technologii wspierających ochronę środowiska, stanowi motywację dla badań podejmowanych w obszarze syntezy znanych związków biologicznie aktywnych oraz ich analogów strukturalnych o potencjalnym zastosowaniu praktycznym. W ten nurt wpisuje się przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej zatytułowana „Fotochemiczne i mechanochemiczne przegrupowania *N*-podstawionych β -laktamów w syntezie związków *N*-heterocyklicznych”.

Praca została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk (IChO PAN) i przygotowana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. inż. Bartłomieja Furmana oraz we wsparciu promotora pomocniczego, dr. inż. Piotra Szcześniaka. Badania stanowiące podstawę dysertacji częściowo zrealizowano w oparciu o finansowanie z Narodowego Centrum Nauki, w ramach dwóch grantów „Fotochemiczne przegrupowanie *N*-podstawionych laktamów. Ekspansja pierścienia w kierunku złożonych układów heterocyklicznych” (SONATA 15 2019/35/D/ST4/00028) oraz „Synteza strukturalnie zróżnicowanych średnich i dużych pierścieni poprzez kontrolowany rozpad tetraoksanów i związków pokrewnych” (OPUS 2019/35/B/ST4/02794), które kierowane były, odpowiednio, przez promotora pomocniczego oraz promotora rozprawy. Warto podkreślić, że tematyka podjęta w pracy stanowi atrakcyjne, logiczne rozwinięcie badań prowadzonych wcześniej w Zespole prof. Furmana, zorientowanych na opracowanie nowatorskich metod syntezy różnorodnych (poli)funkcjonalizowanych heterocykli azotowych, w tym produktów naturalnych.

Dysertacja Pani magister Dolnej przygotowana jest w formule klasycznej tzn. jest oparta na trzech zasadniczych rozdziałach tj. (i) wstępu literaturowego, (ii) części poświęconej omówieniu badań własnych oraz (iii) części eksperymentalnej. Całości dopełniają streszczenia w języku polskim i języku angielskim, wykaz skrótów i symboli, zwięzły fragment nakreślający cel i założenia pracy oraz bibliografię. Praca opiera się na dwóch projektach; pierwszy z nich zatytułowany '*Remotely controlled flow photo-Fries-type rearrangement of N-vinylazetidiones: an efficient route to structurally diverse*

2,3-dihydro-4-pyridones' opublikowany został w 2023 roku w czasopiśmie *Reaction Chemistry & Engineering* (IF_{5-year} = 3.6, punkty MNiSW = 100), wydawanym przez prestiżowe wydawnictwo naukowe *Royal Society of Chemistry*, charakteryzujące się uznaną pozycją w środowisku naukowym i solidnym procesem recenzenckim. Wybór czasopisma wskazuje zarówno na aktualny charakter badań, jak również ich wysoki poziom naukowy, potwierdzony w międzynarodowej ocenie eksperckiej. Drugi z projektów również został podsumowany w formie manuskryptu oryginalnego pt. '*Mechanochemical integration of incompatible reaction environments for the one-pot synthesis of structurally diverse N-heterocycles*', i zgodnie z oświadczeniem Autorki, w momencie przedłożenia rozprawy Radzie Naukowej IChO znajdował się w recenzji (tytułu czasopisma/wydawnictwa nie ujawniono).

Część literaturową pracy otwiera rozdział poświęcony chemii azetydyn-2-onów, w którym Doktorantka podsumowała aktualny stan wiedzy. I tak, mgr Dolna omówiła (i) najważniejsze metody syntetyczne otwierające dostęp do szkieletu β-laktamowego i wyjaśniła przyczyny jego podwyższonej reaktywności, (ii) podsumowała metody funkcjonalizacji atomu azotu w pierścieniu azetydyn-2-onu, szczególnie nacisk kładąc na strategię katalityczne z wykorzystaniem metali grup przejściowych, prowadzące do istotnych z punktu widzenia celów pracy, pochodnych N-arylowych i N-winylowych, jak również (iii) scharakteryzowała reakcje ekspansji pierścienia do układów sześciocząonowych, głównie chinoliny i izochinoliny, w sposób dojrzały komentując doniesienia literaturowe innych autorów. Autorka przeanalizowała warunki i przebieg reakcji inicjowanych zgodnie z typowym scenariuszem obejmującym rozerwanie wiązania N(1)-C(2) pierścienia azetydynonu, jak i rzadziej spotykanego rozszczepienia wiązania N(1)-C(4). Szkoda, że nie pokusiła się o zobrazowanie na odpowiednich rysunkach i schematach dość ważnych wątków diskutowanych w tekście głównym; przed wszystkim mam na myśli zagadnienie dotyczące piramidalizacji atomu azotu w azetydyn-2-onach, skutkujące podwyższoną reaktywnością grupy C=O oraz mechanizmów reakcji katalitycznych np. z użyciem palladu i/lub miedzi, obejmujących w kluczowych etapach oksydatywną addycję i reduktywną eliminację.

W kolejnym fragmencie tego rozdziału Doktorantka dość szeroko omówiła reakcje przegrupowania typu Friesa; podkreśliła różnice pomiędzy wariantem estrowym oraz amidowym tego przekształcenia. Autorka usystematyzowała tytułowe transformacje w zależności od mechanizmu, wskazując jonowy przebieg jako typowy scenariusz oraz rodnikowy wariant reakcji foto-Friesa jako atrakcyjną alternatywę, szczególnie w kontekście stale rozwijających się nowoczesnych narzędzi eksperymentalnych, takich jak reaktory przepływowe. Co istotne, przywołując adekwatne precedensy z bieżącej literatury fachowej, Autorka przekonująco uzasadniła potrzebę opracowania nowych metod syntezy azotowych heterocykli sześciocząonowych z użyciem β-laktamów jako stosunkowo łatwo dostępnych substratów w nieklasycznych, fotochemicznych oraz mechanochemicznych wariantach ich aktywacji. Lektura tego fragmentu rozprawy potwierdza, w mojej ocenie, znakomite przygotowanie merytoryczne Doktorantki w obszarze zaawansowanej chemii organicznej, co jest jednym z kryteriów ustawowych stawianych wobec rozpraw doktorskich. Co więcej, swoją biegłość w tematyce rozprawy Doktorantka udowodniła także w kolejnym rozdziale, poświęconym badaniom własnym, w którym w świetle doniesień literaturowych, ukazała problemy dotyczące ekspansji laktamów o różnym rozmiarze pierścienia, metody syntezy wybranych leków, jak też omówiła różnorodne aspekty reakcji foto- i mechanochemicznych.

Pierwszy wątek badań własnych dotyczy syntezy i aplikacji optycznie czystych N-winylowych pochodnych β-laktamów w syntezie strukturalnie różnorodnych, chiralnych 2,3-dihydro-4-

pirydynonów, który został z powodzeniem zrealizowany zarówno w warunkach klasycznych (wsad), jak i w układzie przepływowym, przy czym w drugim wariancie na ogół uzyskiwano lepsze wydajności. Było to możliwe dzięki precyzyjnej kontroli czasu naświetlania; poprzez śledzenie zmian składu mieszaniny w czasie rzeczywistym przy pomocy spektrometru UV-vis, Autorka była w stanie zatrzymać reakcję w momencie kiedy stężenie produktu było maksymalne. Takie podejście umożliwiło szybką optymalizację warunków dla poszczególnych pochodnych i przełożyło się na większą powtarzalność. Opracowaną metodę cechuje niezła tolerancja względem niektórych grup funkcyjnych użytecznych w syntezie organicznej (OMe, OTBS, CN, podstawniki N-, O- i S-heterocykliczne, halogeny), a także szeroki zakres stosowalności. Nowatorski charakter tego wątku badań objawia się na kilku płaszczyznach; przede wszystkim, Doktorantka opracowała ogólny protokół umożliwiający realizację przegrupowania wyjściowych N-winylo-β-laktamów w sposób umożliwiający pełną kontrolę postępu reakcji, z użyciem unikatowego zestawu aparaturowego wykonanego samodzielnie z handlowo dostępnych podzespołów, otwierając dogodną drogę do interesujących bloków budulcowych do potencjalnego wykorzystania w syntezie znanych i nowych związków biologicznie aktywnych.

Drugi projekt badawczy dotyczy mechanochemicznego podejścia do syntezy 2,3-dihydrochinolin-4-onów w reakcji katalizowanego miedzią N-arylowania azetydyn-2-onów oraz następczego przegrupowania aza-Friesa, w wariancie typu *one-pot*. Na pochwałę zasługuje niemal detektywistyczna praca optymalizacyjna Doktorantki, która poczynawszy od słabo rokujących prób fotochemicznego przegrupowania, poprzez żmudną optymalizację poszczególnych parametrów obu etapów reakcji realizowanych w warunkach aktywacji mechanochemicznej, opracowała atrakcyjną procedurę pozwalającą na integrację dwóch niekompatybilnych procesów (wymagających obecności odpowiednio, zasady i mocnego kwasu). W tym kontekście, kluczowym było zastosowanie w drugim etapie reakcji niewielkiego dodatku chlorku metylenu w roli LAG oraz odpowiedniego nadmiaru kwasu triflowego. Zakres stosowalności Doktorantka przetestowała z wykorzystaniem adekwatnych związków wyjściowych (ponad 30 przykładów), a praktyczny wymiar opracowanej metody potwierdziła w syntezie chlorochiny, znanego farmaceutyku przeciwmalarycznego, zrealizowanej w skali gramowej.

W mojej ocenie, wkład obu omawianych projektów w rozwój fotochemii i mechanochemii chiralnych i achiralnych związków heterocyklicznych oraz badań nad reakcjami teleskopowymi (tutaj w wersji *one-pot*) i strategiami przepływowymi jest oczywisty i bardzo znaczący. Mam jednak pewne wątpliwości co do *zielonego* i *zrównoważonego* charakteru obu opracowanych metod, jako że wykorzystują one nietrywialne substraty (jodki winylowe, spiro-azetydynony), których przygotowanie często wymaga kilku etapów realizowanych w klasycznych warunkach w roztworze (tak otrzymywane były w ramach ocenianej pracy), a półprodukty z reguły wymagały oczyszczania chromatograficznego. Z tego powodu, zachęcam Doktorantkę do ustosunkowania się do tej kwestii w trakcie publicznej obrony. Ponadto, korzystając z obowiązku/przywileju recenzenta chciałbym zadać kilka pytań, a także przekazać uwagi krytyczne, które nasunęły mi się w trakcie lektury rozprawy:

- czy izomeryczne produkty **57** i **58** (schemat 31) na pewno są tautomerami?
- czy jak Pani pisze na str. 54 (w odniesieniu do schematu 40.) motyw 2,3-dihydrochinolin-4-onu rzeczywiście występuje chininie i chlorochinie?
- w przypadku niektórych par związków **84/85** widma UV-vis substratów i produktów są niemal identyczne; na jakiej podstawie dokonała Pani wyboru długości fali do monitorowania postępu reakcji (tj. 356 nm dla pary **84f/85f** oraz 332 nm dla pary **84o/85o**)?

- na jakiej podstawie stwierdziła Pani, że w warunkach reakcji nie dochodzi do racemizacji centrów chiralności w trakcie przegrupowania enancjomerycznie czystych związków typu **84**? Czy wykonane pomiary skręcalności właściwej dla produktów pozwalają na określenie ich czystości stereochemicznej?
- produkty uboczne reakcji prowadzonych z użyciem odczynników organocynowych często sprawiają kłopoty w trakcie oczyszczania produktów; jak to wyglądało w przypadku syntezy związku **125**? Czy rozważała Pani inne odczynniki redukujące w tym przypadku?
- proszę o krótki komentarz nt. sposobu, w jaki zapewniono stałą temperaturę wewnątrz komory reakcyjnej ogrzewanej przy pomocy *heat-guna*,
- czy podejmowała Pani próby optymalizacji syntezy w kierunku pożądanego izomeru **15g(b)** stanowiącego kluczowy substrat do przygotowania chlorochiny?
- w opisie widm ^{13}C NMR produktów zawierających grupę 4-fluorofenylową (np. związki **3l**, **3aap**) podano listę zaobserwowanych przesunięć chemicznych; dlaczego zaniechała Pani interpretacji sprzężeń (^1J - ^4J) węgiel-fluor?
- w opisie widm ^{13}C NMR produktów zawierających grupę CF_3 niektóre absorpcje opisano jako qt (np. związki **3b**, **15t**) przy czym podano tylko jedną stałą sprzężenia; czy zmierzone widma węglowe były odsprężone z ^1H , i czy rzeczywiście obserwowała Pani kwartety trypletów na zarejestrowanych widmach?
- dlaczego w obliczeniach PMI (intensywność masowa procesu) dla mechanochemicznej syntezy one-pot związku **15a** nie uwzględniono rozpuszczalników użytych do wydzielenia związku na drodze chromatografii?

Z lektury części eksperymentalnej wynika, że Autorka opanowała różnorodne metody syntezy związków organicznych, w tym m.in. reakcje redukcji i utleniania, reakcje katalitycznego sprzęgania, przegrupowania, cykloaddycje i substytucje. Przedstawione procedury syntetyczne są opisane wiarygodnie, i jak się wydaje, nie powinny sprawić problemów przy próbach powtórzenia eksperymentów. Doktorantka wykazała umiejętność wyodrębniania związków w postaci czystej oraz opanowała metody analizy połączeń organicznych. Struktury półproduktów i związków docelowych potwierdziła w oparciu o adekwatne pomiary NMR oraz wysokorozdzielczą spektrometrię mas, a interpretacje przedstawionych danych, poza uwagami wskazanymi w komentarzu powyżej, nie budzą zastrzeżeń.

Tekst dysertacji przygotowano bardzo starannie; Autorka posługuje się poprawną polszczyzną i profesjonalnym językiem naukowym, z wykorzystaniem fachowej terminologii właściwej dla syntezy organicznej. Estetyka wykonania grafik połączona jest z dbałością o szczegóły i wraz z tekstem tworzy przejrzystą strukturę dysertacji. To sprawia, że rozprawa jest bardzo przyjemna w odbiorze, choć w trakcie lektury napotkałem sporadyczne uchybienia językowe, w tym literówki i drobne błędy stylistyczne oraz niefortunne sformułowania (np. *procedury degradacyjne* – w odniesieniu do spontanicznego rozkładu produktu w warunkach reakcji na str. 27; *kation benzyłowy, który ulega reakcji alkilowania Friedla-Craftsa* – w istocie reakcji ulega bogaty w elektrony pierścień metoksyfenylowy, a kation pełni rolę elektrofila, na str. 35; *szczegółowe omówienie nie będzie głębiej omawiane*, na str. 42; *nukleofilów, elektrofilów*, na str. 77). W odniesieniu do bardzo nielicznych usterek merytorycznych, pozwolę sobie wspomnieć (i) niepoprawną konfigurację na obu centrach stereogenicznych w produkcie **23** (schemat 21), (ii) pseudo-aksjalnym wiązaniu C–H w związku **125** (schemat 59), które powinno być ulokowane z tyłu względem sześciocząłowego rdzenia, a nie przed

nim, (iii) brak atomu wodoru w związku **151** (schemat 68), określającego konfigurację absolutną nowo powstałego centrum stereogenicznego; także numeracja produktu utleniania alkoholu **151** na schemacie jest niespójna z tekstem (**150a** vs. **148a**) orz (iv) niepełne cytowanie w ref. 113: powinno być: *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 775-776. Pragnę jednak podkreślić, że powyższe uwagi nie wpływają na ogólną, bardzo wysoką ocenę dysertacji.

Na podkreślenie zasługuje wysoka aktywność konferencyjna Doktorantki w latach 2022-2024, obejmująca wystąpienia krajowe i międzynarodowe, zarówno w formie plakatów, jak i prezentacji ustnych. Szczególnie te ostatnie poświadczają, że Kandydatka do stopnia doktora jest gotowa do podjęcia dyskusji naukowej i obrony stawianych przez nią tez. Wspomniane wystąpienia miały miejsce w trakcie *XIX Warszawskiego Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession* (2023), *I Warszawskiego Sympozjum Chemicznego „W ProbUWce”* (2024) oraz w konkursie *36OrgChem Challenge* (2023). Aktywny udział w sympozyjach zaowocował nagrodami za postery, w tym I-szą nagrodą za najlepszy poster na międzynarodowym *XXIV International Symposium Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds* (2023), co dodatkowo potwierdza umiejętność syntetycznej prezentacji własnych osiągnięć badawczych w atrakcyjny sposób. Pozostała aktywność naukowa Kandydatki również sprawia bardzo dobre wrażenie: oprócz prac stanowiących podstawę dysertacji, Doktorantka jest współautorką (jako pierwszy autor) publikacji oryginalnej ogłoszonej drukiem w renomowanym *The Journal of Organic Chemistry* (IF_{5-year} = 3.3, punkty MNiSW = 140; wydawnictwo *American Chemical Society*). Praca dotyczy katalizowanej miedzią annulacji alkinów realizowanej na wodzie, co ukazuje szersze zainteresowanie Autorki metodami nieklasycznymi, uwzględniającymi potrzebę dbałości o środowisko wg koncepcji zrównoważonej syntezy organicznej.

Podsumowując, w mojej opinii rozprawa Pani mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej cechuje się wysoką jakością naukową, podjęta tematyka badawcza jest aktualna i nowatorska zarówno pod względem zrealizowanych syntez, jak i zastosowanych technik eksperymentalno-pomiarowych, a w połączeniu z ogólną bardzo wysoką estetyką, pozwala wystawić rozprawie najwyższą ocenę. Stwierdzam zatem, że przedłożona do recenzji praca zatytułowana „Fotochemiczne i mechanochemiczne przegrupowania *N*-podstawionych β -laktamów w syntezie związków *N*-heterocyklicznych” spełnia wszelkie kryteria zwyczajowe i ustawowe stawiane wobec rozpraw doktorskich w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 r. poz. 742, z późniejszymi zmianami, Dz.U. 2024 poz. 1571) i zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie mgr Magdaleny Elżbiety Dolnej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, mając na uwadze poziom naukowy zrealizowanych badań, ogólną wysoką ocenę dysertacji pod względem językowym i edytorskim, a także aktywność Kandydatki w rozpowszechnianiu własnych osiągnięć naukowych składam wnioski o wyróżnienie pracy.

