



Dr hab. Beata Jasiewicz, prof. UAM
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań
beatakoz@amu.edu.pl

Poznań, dnia 8 sierpień 2024 r.

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz

“Nowe reakcje karboanionów 2-nitroarylowych i ich azotowych analogów z wybranymi czynnikami elektrofilowymi prowadzące do powstania azotowych związków heterocyklicznych”

Praca doktorska mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem dr hab. Zbigniewa Wróbla, prof. IChO PAN. Jej tematyka wpisuje się w ogólny nurt badań związanych z syntezą związków heterocyklicznych o potencjalnym znaczeniu biomedycznym.

Związki heterocykliczne stanowią jedną z największych i najbardziej zróżnicowanych grup związków organicznych. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się związki heterocykliczne azotu, które odgrywają kluczową rolę w projektowaniu nowych leków, biorąc pod uwagę ich szerokie rozpowszechnienie w naturze, udział w procesach fizjologicznych oraz znaczenie chemiczne i biologiczne. Potencjał biologiczny tych związków jest ściśle związany z właściwościami fizykochemicznymi heteroatomu. Opracowanie nowych metod syntezy azotowych związków heterocyklicznych stanowi więc niezwykle interesujący cel badawczy we współczesnej chemii organicznej.

Celem pracy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz było otrzymanie szeregu dwupierścieniowych związków heterocyklicznych zawierających przynajmniej jeden atom azotu. W swojej pracy Doktorantka wykorzystwała dwie proste pochodne nitrobenzenu (podstawiony nitrotoluen i nitroanilinę) jako uniwersalne substraty w syntezie różnie podstawionych układów indolu, chinoliny i benzimidazolu. Doktorantka, planując swoje reakcje, brała pod uwagę dostępność i koszt zarówno substratów jak i innych reagentów (np. katalizatory), łatwość realizacji poszczególnych etapów syntezy oraz możliwość realizacji syntezy w skali wielogramowej.

Rozprawę doktorską Pani mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz stanowi opatrzony komentarzem, spójny tematycznie, cykl publikacji. Opracowanie liczy 61 ponumerowanych stron. Dwa najobszerniejsze rozdziały to rozdział 3 i 4. Rozdział 3 zatytułowany **Przewodnik po rozprawie doktorskiej** składa się z **Założenia i celu pracy** oraz **Wstępu literaturowego**. Rozdział 4 to **Badania własne**. Pozostałe rozdziały to **Spis publikacji wchodzących** (Rozdział 1) i **niewchodzących** (Rozdział 2) w skład rozprawy doktorskiej oraz **Streszczenia** (zarówno w języku polskim jak i angielskim); odpowiednio rozdział 5 i 6. Kolejne dwa rozdziały stanowią kopie publikacji stanowiących podstawę rozprawy wraz z ich materiałami uzupełniającymi (Rozdział 7) oraz kopie oświadczeń Współautorów opisujące ich wkład autorski w poszczególne prace (Rozdział 8).

Podstawę recenzowanej dysertacji stanowią cztery artykuły naukowe opublikowane w czasopismach chemicznych z listy JCR: *Tetrahedron Letters* (IF = 1,5; dwa artykuły), *Synlett* (IF = 1,7) oraz *Journal of Heterocyclic Chemistry* (IF = 2,0), które ukazały się w latach 2021-2024. We wszystkich artykułach Pani mgr Magdalena Walewska-Królikiewicz jest pierwszym autorem co wskazuje na Jej wiodący wkład w ich powstanie. Fakt ten potwierdzają również dołączone do dysertacji oświadczenia Współautorów tych prac. Na całkowity dorobek naukowy Doktorantki składa się dodatkowo pięć publikacji opublikowanych w latach 2013-2015.

We **Wstępie literaturowym** Doktorantka w sposób skondensowany przedstawia podstawowe metody otrzymywania azotowych związków heterocyklicznych skupiając się na

trzech grupach związków będących w kręgu Jej zainteresowania: są to pochodne indolowe, benzimidazolowe oraz chinolinowe. Część literaturowa jest ściśle związana z badaniami własnymi Autorki i świadczy o jej dobrym przygotowaniu teoretycznym dotyczącym podjętej tematyki badawczej. Informacje zawarte w tej części pracy są poparte licznymi cytowaniami.

Najistotniejszą częścią pracy jest rozdział **4** zatytułowany **Badania własne**. W tej części rozprawy Autorka przedstawia rezultaty swoich badań.

W publikacji [1] Autorka przedstawia wyniki pierwszych eksperymentów, obejmujące syntezę 2-trifluorometyloindoli z nitrotoluenu. Opracowując warunki reakcji Doktorantka zaproponowała syntezę polegającą na arylowaniu anionu pochodnej *o*-nitrotoluenu trifluorooctanem etylu, z następczą reduktywną cyklizacją powstałego nitroketonu. Przeprowadziła reakcje modelowe arylowania *o*-nitrotoluenu w różnych układach zasada/rozpuszczalnik. Kolejnym etapem syntezy docelowych związków był wybór odpowiedniego reagenta do cyklizacji powstałego związku. W rezultacie przeprowadzonych reakcji Doktorantka otrzymała szereg podstawionych 2-trifluorometyloindoli z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami (w przypadku 5-bromo-2-nitrotoluenu była to wydajność 95%).

Kolejnym krokiem badań Doktorantki, przedstawionym w publikacji [3], było opracowanie efektywnej metody syntezy pochodnych chinoliny podstawionych w pozycji 4 podstawnikami elektronoakceptorowymi. Autorka zaproponowała syntezę kilkuetapową. W pierwszym etapie wykorzystwała reakcje kondensacji Knoevenagla pochodnych *o*-nitrotoluenu z aldehydem octowym. Otrzymany produkt poddała cyklizacji do tlenku chinoliny, który następnie był redukowany do odpowiedniej pochodnej.

Kolejne dwie prace ([2] i [4]) zostały poświęcone syntezie 1,2-dipodstawionych benzimidazoli. Prace te skierowane były zarówno na syntezę *N*-arylowych pochodnych 2-trifluorometylobenzimidazoli jak i 2-funkcjonalizowanych benzimidazoli podstawionych na atomie azotu grupą alkilową. W rezultacie przeprowadzonych reakcji Doktorantka otrzymała kilkadziesiąt nowych pochodnych. Na szczególną uwagę zasługują te sfunkcjonalizowane w pozycji 2 atomem siarki lub tlenu oraz grupą 2-trifluorometylową.

Zgodnie z oświadczeniami Współautorów prawie wszystkie pochodne zostały otrzymane przez Doktorantkę samodzielnie. Doktorantka przeprowadziła wiele eksperymentów mających na celu zoptymalizowanie warunków reakcji poprzez dobór odpowiednich reagentów, rozpuszczalnika, temperatury, czy też środowiska reakcji. Wszystkie otrzymane związki zostały scharakteryzowane spektroskopowo. Wyniki prac syntetycznych wraz z opisem syntezy poszczególnych substratów wykorzystywanych w kolejnych etapach przeprowadzanych reakcji przedstawione są przejrzysto i klarownie. Doktorantka przedstawiła nie tylko przebieg syntez ale i też, w niektórych przypadkach, zaproponowała mechanizm reakcji. Rozdział **Badania własne** stanowi jasny, zrozumiały i czytelny opis wykonanych syntez wzbogacony licznymi schematami reakcji. Swoje osiągnięcia Doktorantka zebrała w krótkim **Podsumowaniu**.

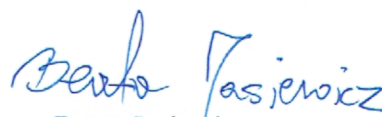
Zawarte w rozprawie doktorskiej wyniki, w formie cyklu prac, zostały już poddane wnikliwej ocenie niezależnych Recenzentów. Prosiłabym jednak Doktorantkę o odpowiedź na kilka pytań.

1. Jakie jest powód wyboru syntezowanych grup związków – uzasadnienie, że mają znaczenie w syntezie związków biologicznie aktywnych, moim zdaniem jest niewystarczające dla zbudowania cyklu publikacji.
2. Wiele otrzymanych przez Doktorantkę pochodnych ma postać krystaliczną. Czy podjęto próby otrzymania kryształów nadających się do analizy RTG?
3. Ponieważ ważne dla Autorki były dostępność i koszt wyjściowych związków, czy Doktorantka mogłaby podać orientacyjny koszt syntezy jednego grama wybranej pochodnej o potencjalnej aktywności biologicznej.
4. W dysertacji przedstawione są wyłącznie otrzymane związki. Czy poza związkami przedstawionymi w pracy Doktorantka podjęła próby syntez, które zakończyły się niepowodzeniem i jeżeli tak, jakie wnioski Autorka wyciąga z tych niepowodzeń?
5. Czy podjęto jakiegokolwiek próby badań aktywności biologicznej otrzymanych pochodnych?



Sam przewodnik po publikacjach jest napisany w sposób staranny chociaż Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów literowych. Na stronie 52 opisywane przez Doktorantkę warianty przekształceń A i B znajdują się na Schemacie 48, a nie 47. Należy jednak podkreślić, że przewodnik po publikacjach nie jest formalnie rozprawą doktorską, a niewielkie niedociągnięcia redakcyjne i uchybienia językowe w żadnym stopniu nie utrudniają oceny recenzowanej pracy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawione do recenzji praca opisuje bardzo obszerny zakres starannie zaprojektowanych, wykonanych i opisanych prac syntetycznych i spełnia standardy stawiane tego typu przedsięwzięciom. Dlatego z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz spełnia wszystkie ustawowe i zwyczajowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Na tej podstawie wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Beata Jasiewicz