

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

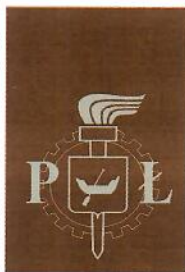
Wydział Chemiczny

Politechnika Łódzka

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. Kamila Świątka pt. „Wykorzystanie nitryloimin w syntezie polifunkcjonalizowanych pochodnych 3-trifluorometylopirazolu” wykonanej pod kierunkiem Pana dr. hab. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ oraz Pani Promotor pomocniczej dr Greta Utecht-Jarzyńskiej.

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej mgr. Kamila Świątka jest pismo Pana Profesora dr. hab. Rafała Głowackiego Przewodniczącego Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne z dnia 15 kwietnia 2026 r.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pana mgr. Kamila Świątka została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Promotorem rozprawy jest Pan dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ, a Promotorem pomocniczym Pani dr Greta Utecht-Jarzyńska. Podstawę otrzymanej do recenzji pracy doktorskiej stanowi monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem Autora. Wyniki dysertacji zostały opublikowane w postaci trzech oryginalnych artykułów naukowych w czasopismach chemicznych z listy JRC: *Organic Letters*, *RSC Advances* oraz *Journal of Organic Chemistry*. We wszystkich wymienionych pracach Kandydat był pierwszym Autorem. Ponadto Doktorant brał udział w licznych konferencjach krajowych i międzynarodowych prezentując swoje badania zarówno w postaci komunikatów ustnych jak i posterowych, za które to był wyróżniony. Kandydat jest również współautorem trzech kolejnych publikacji nie wchodzących w skład rozprawy, a także współtwórcą zgłoszenia patentowego. Był on również Kierownikiem grantu, Doktorancki Grant Badawczy – Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza – Uniwersytet Łódzki, zatytułowanego α -Merkaptoacetaldehyd jako surogat acetyleny



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

w syntezie biologicznie ważnych pochodnych pirazolu. Mgr Kamil Świątek odbył miesięczny staż naukowy w zespole prof. Daniela B. Werza, na Uniwersytecie Albrechta i Ludwika we Fryburgu Bryzgowijskim w Niemczech w dniach 27.02-28.03.2025.

Pracę doktorską mgr. Kamila Świątka przeczytałam z dużą uwagą i zainteresowaniem. Składa się z dwóch sekcji: 1) wprowadzenia w tematykę badawczą (liczące 46 stron) i 2) omówienia wyników badań własnych (obejmującej 19 stron). Całość uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, podsumowanie, spis literatury cytowanej (obejmujący 85 pozycji odnoszących się do artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką badawczą), wykaz artykułów naukowych stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej i pozostała działalność naukowa Doktoranta oraz oświadczenia współautorów publikacji - zabrakło jedynie oświadczeń Kandydata o Jego wkładzie w powstanie ocenianych prac. Proszę o ich dostarczenie przed obroną pracy doktorskiej.

Głównym celem pracy było opracowanie nowych, prostych i wydajnych metod syntezy 1-arylo-3-trifluorometylopirazoli, a następnie ich regioselektywna funkcjonalizacja i przekształcenia do bardziej złożonych układów o potencjalnym znaczeniu biologicznym. Przedstawione cele badawcze są dobrze sformułowane i tworzą spójny, wieloetapowy program badawczy, w którym kolejne zadania wynikają z siebie w sposób naturalny. Na szczególne uznanie zasługuje fakt, że Autor nie ogranicza się jedynie do opracowania nowej metody syntezy rdzenia heterocyklicznego, lecz konsekwentnie rozwija swoje podejście w kierunku regioselektywnej funkcjonalizacji oraz dalszej dywersyfikacji strukturalnej układu heterocyklicznego, co znacząco zwiększa wartość poznawczą i aplikacyjną całej pracy.

Część literaturową rozprawy otwiera syntetyczne, a zarazem bogate omówienie znaczenia pirazoli zawierających grupy fluorowe. Doktorant zwraca szczególną uwagę na właściwości farmakologiczne i agrochemiczne tych związków. Następnie przechodzi do omówienia metod syntezy fluorowanych pirazoli. Szczególną uwagę poświęca kondensacji Paala-Knorra związków dikarbonylowych zawierających podstawniki z atomami fluoru z hydrazynami. Autor opisuje prace poświęcone temu podejściu, omawiając



tworzenie regioizomerycznych produktów w zależności od warunków prowadzenia reakcji. Kandydat przedstawił w swojej pracy również reakcje wewnątrzcząsteczkowe i inne metody fluorometylowania pierścienia pirazolu, aby pokazać dostęp do fluorowanych pirazoli, jednak główny nacisk w tej części pracy położył na reakcje cykloaddycji. Jest to bardzo użyteczne podejście realizowane w łagodnych warunkach, a wykorzystane substraty (diazookany, ylidy czy nitryloiminy) są łatwo dostępne i tanie.

We fragmencie dotyczącym omówienia wyników badań własnych Autor w sposób klarowny i logiczny określa główną oś badawczą rozprawy, koncentrującą się na wykorzystaniu fluorowanych nitryloimin jako wysoko reaktywnych 1,3-dipoli, generowanych *in situ* z odpowiednich prekursorów hydrazonoilowych. Już na poziomie założeń badawczych należy podkreślić, że jest to wybór bardzo trafny z punktu widzenia nowoczesnej syntezy heterocyklicznej, ponieważ nitryloiminy należą do uniwersalnych i wartościowych reagentów umożliwiających konstrukcję złożonych układów azotowych w sposób wysoce selektywny i syntetycznie użyteczny. Dodatkowym walorem podjętej tematyki jest skupienie uwagi na układach zawierających grupę trifluorometylową, która – z perspektywy chemii medycznej, agrochemii i chemii materiałowej – ma szczególne znaczenie ze względu na istotny wpływ na właściwości elektronowe, lipofilowość oraz stabilność chemiczną i metaboliczną projektowanych cząsteczek.

W pierwszej kolejności Doktorant podjął się syntezy hydrazonoilowych prekursorów nitryloimin, które następnie wykorzystał w reakcji z α -merkptoacetaldehydem, formalnym ekwiwalentem acetyleny. Sekwencja reakcji obejmująca (3+3)-annulację i usunięcie atomu siarki na drodze eliminacji i następnej reakcji Eschenmosera prowadzi do 1-arylopirazoli zawierających ugrupowanie trifluorometylowe lub niefluorowanych pirazoli. W dalszym etapie prac syntetycznych Kandydat postanowił przeprowadzić selektywne jodowanie 1-arylo-3-trifluorometylopirazoli prowadzące do 5-jodopirazoli lub 4-jodopirazoli w zależności od zastosowanych warunków reakcji. Sprawdził on również efektywność jodowania i wykazał, że wprowadzenie jodu do pierścienia pirazolu następuje szybciej dla układów zawierających podstawniki elektronodonorowe. Użyteczność



syntetyczną Doktorant potwierdził przeprowadzając reakcje sprzęgania Sonogashiry i Suzuki-Miyaury. Pierwsze z nich przebiegały wydajniej, a z kolei reakcje Suzuki-Miyaury z 5-jodopirazolami prowadziły do otrzymania związków biologicznie ważnych - koks�bów - wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2), które są nowoczesną grupą niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Ostatni fragment pracy stanowił konstrukcję związków hybrydowych posiadających zarówno pierścień 3-trifluorometylopirazolu oraz 1,2,3-triazolu, który został otrzymany, przekształcając 3-trifluorometylopirazol w azydek, który to na drodze reakcji typu *click* z alkinami w katalizowanej miedzią cykloaddykcji azydkowo-alkinowej zamykał pierścień 1,2,3-triazolu. Wykorzystanie odpowiednich azydków pirazolowych i szerokiego zakresu alkinów pozwoliło na otrzymanie bogatej biblioteki hybryd zawierających jednocześnie pierścień 3-trifluorometylo-pirazolu i 1,2,3-triazolu. Takie podejście ma istotne znaczenie z punktu widzenia chemii medycznej, ponieważ oba te motywy strukturalne często występują w związkach biologicznie aktywnych i mogą być traktowane jako wartościowe elementy farmakoforowe.

Praca została napisana poprawną polszczyzną choć w trakcie edycji tekstu, Autor nie uniknął drobnych błędów do których zaliczam: 1) brak indeksu skrótów; 2) błędne oznaczenie CH_3CN na schemacie 27 (str. 46); 3) cykloaddukty *exo*, powinny być określone jako cykloaddukty *egzo* (str. 47); 4) błędne oznaczenie bicyklicznych pochodnych **115**, powinny być bicykliczne pochodne **114** (str. 49); 5) błąd edytorski przy formatowaniu odnośnika literaturowego nr 3.

Podczas obrony proszę zwrócić uwagę na poniższe kwestie:

1. Proszę omówić mechanistyczne podstawy regioselektywnej funkcjonalizacji pierścienia pirazolu: dlaczego jodowanie w warunkach CAN/I_2 prowadzi do otrzymania pochodnych C(4), natomiast podejście z $n\text{-BuLi}/\text{I}_2$ umożliwia selektywne podstawienie w pozycji C(5)?
2. Jaki wpływ miały efekty elektronowe podstawników w pierścieniu



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

aromatycznym na przebieg (3+3)-annulacji, trwałość pośrednich tiadiazyn oraz wydajność końcowej ekstruzji siarki do pirazolu?

Praca doktorska Pana mgr. Kamila Świątka przygotowana została starannie, a o wartości poznawczej uzyskanych w pracy doktorskiej wyników świadczy fakt ich opublikowania w bardzo dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Praca charakteryzuje się dojrzałością w analizie i dyskusji wyników, co świadczy o bardzo dobrym poziomie merytorycznego przygotowania i ogólnej znajomości chemii organicznej Autora. Biorąc po uwagę powyższe pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia wymagania 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.) i zwracam się z wnioskiem do Przewodniczącego Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o dopuszczenie Pana mgr. Kamila Świątka do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Ponadto z uwagi na wysoki poziom merytoryczny przeprowadzonych badań, ich staranną i rzetelną realizację, interesujące rozwiązania metodologiczne wnoszące trwały wkład w rozwój metody syntezy fluorowanych pirazoli oraz dojrzały sposób prezentowania wyników i prowadzenia dyskusji zgłaszam wniosek do Przewodniczącego Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o wyróżnienie pracy doktorskiej Pana mgr. Kamila Świątka.

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ