



WYDZIAŁ  
CHEMII

Uniwersytet Łódzki

Łódź, 26 sierpnia 2022r.

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 inż. Anny Maj**

z tytułu

**„Synteza i właściwości nowych pochodnych s-tetrazyny skojarzonych bezpośrednio  
i pośrednio z wybranymi ugrupowaniami heterocyklicznymi”**

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Anny Maj dotyczy syntezy oraz analizy właściwości spektroskopowych sześciu serii pochodnych 3,6-dipodstawionej s-tetrazyny sfunkcjonalizowanej wybranymi układami heterocyklicznymi o potwierdzonej fotoaktywności (1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiadiazol oraz 4*H*-1,2,4-triazol) połączonych bezpośrednio z rdzeniem lub oddzielone łącznikiem 1,4-fenylenowym. Prace badawcze zrealizowano na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach, w Katedrze Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii, pod opieką naukową dr hab. Agnieszki Kudelko, prof. Pol. Śl.. Tematyka podjęta w rozprawie dobrze wpisuje się w profil badawczy Pani Promotor obejmujący syntezę oraz badania właściwości materiałów luminescencyjnych, a w ostatnim czasie dotyka stosunkowo nowego obszaru zorientowanego na praktyczne zastosowania pochodnych s-tetrazyny w optoelektronice. Pomimo, że pochodne tytułowego heterocykła znane są już od końca XIX wieku, zaobserwowane unikatowe właściwości fizyko-chemiczne pochodnych s-tetrazyny oraz opracowanie nowych wydajnych wariantów ich syntezy (lata 90' ubiegłego wieku) spowodowały znaczący wzrost zainteresowania tego typu materiałami w ostatnich dwóch dekadach, w szczególności w kontekście zagadnień dotyczących optyki nieliniowej, magazynowania energii elektrycznej i bioobrazowania.

Praca doktorska Pani mgr inż. Anny Maj to obszerny 174-stronicowy dokument przygotowany w formie 'klasycznej' opartej na trzech głównych rozdziałach tj. i) *części literaturowej*, ii) *części*

badawczej wraz z podsumowaniem oraz iii) kompletnej części *eksperymentalnej*, uzupełnionych o iv) bibliografię i v) wykaz dorobku naukowego Autorki. Klasyczna forma dysertacji (w porównaniu z tzw. *zszywką publikacji*) wymaga od kandydata do stopnia naukowego doktora znacznie więcej wysiłku, w tym samodzielnego opracowania tekstu zawierającego zarówno komentarz do podjętej tematyki, analizy wyników własnych w odniesieniu do aktualnego stanu badań w obszarze, jak też pełnego opisu przeprowadzonych eksperymentów, co znacznie ułatwia pracę recenzenta i umożliwia ocenę wiedzy ogólnej i osiągnięć doktoranta. Podkreślam ten fakt i doceniam wybór, jako że Autorka legitymuje się solidnym dorobkiem publikacyjnym, na który składa się m.in. sześć publikacji oryginalnych, opublikowanych w dobrych lub bardzo dobrych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym (z tzw. listy filadelfijskiej), przy czym pięć z nich mogło stanowić podstawę do opracowania zszywki. I tak, są to dwie prace opublikowane w *Dyes and Pigments* (Elsevier), dwie w *Molecules* (MDPI), i po jednej w *Arkivoc* (Arkats USA) i *Synlett* (Thieme MPG). Powyższe tytuły są dobrze rozpoznawane i cieszą się uznaniem w środowisku chemików zajmujących się syntezą organiczną oraz badaniami materiałowymi, a sumaryczny wynik scjentometryczny wspomnianych prac Pani Maj wyraża się współczynnikiem wpływu IF > 22.2 oraz 590. punktami MEN według aktualnego wykazu czasopism (z dnia 1 grudnia 2021). Do rozprawy dołączono streszczenie w języku polskim i angielskim (zgodnie z wymogiem ustawy), a także curriculum vitae Doktorantki.

W pierwszym rozdziale pracy (*część literaturowa*), poprzedzonym krótkim wprowadzeniem definiującym najważniejsze cele badawcze, Autorka przedstawiła ogólną charakterystykę dwóch mniej znanych - z racji ograniczonej trwałości - izomerycznych tetrazyn (*v*- i *as*-tetrazyny) a następnie skupiła się na zagadnieniach dotyczących metod syntezy oraz właściwości fizycznych i chemicznych tytułowej *s*-tetrazyny oraz jej wybranych, reprezentatywnych pochodnych. W tej części Doktorantka wyczerpująco podsumowała opisane w literaturze fachowej metody syntezy dihydro- oraz tetrahydro-tetrazyn, w tym najczęściej stosowaną w praktyce laboratoryjnej (w różnorodnych wariantach) kondensację hydrazyny z nityrami aryłowymi (jest to tzw. metoda Pinnera), a także wskazała najważniejsze odczynniki wykorzystywane w następczej reakcji utleniania wspomnianych prekursorów do docelowych *s*-tetrazyn. W kolejnych fragmentach opracowania Autorka omówiła reaktywność pierścienia *s*-tetrazynowego, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji aromatycznej substytucji nukleofilowej ( $S_NAr$ ) oraz cykloaddycji-(4+2) o odwróconym zapotrzebowaniu elektronowym reagentów (IEDHDA), dogłębnie wyjaśniając przyczyny zwiększonej podatności tego heterocykla na w/w procesy. W uzupełnieniu, przedyskutowała zalety i ograniczenia katalitycznych metod funkcjonalizacji pierścienia *s*-tetrazyny w reakcjach typu cross-coupling. Uważam, że ten fragment rozprawy jest bardzo cennym opracowaniem znakomicie podsumowującym aktualny stan wiedzy zarówno w obszarze metod syntezy, jak i najważniejszych kierunków praktycznych



zastosowań pochodnych s-tetrazyny w chemii materiałowej (materiały wysokoenergetyczne, optoelektronika, w mniejszym stopniu polimery koordynacyjne) i biologicznej (znaczniki fluorescencyjne oraz przede wszystkim oparte na reakcjach Dielsa-Aldera liczne przykłady syntezy totalnej związków naturalnych oraz ich biologicznie ważnych analogów strukturalnych).

W kolejnej części tego rozdziału pokrótce scharakteryzowano cechy fizyko-chemiczne oraz najważniejsze z praktycznego punktu widzenia sposoby otrzymywania trzech kolejnych klas heterocykli azotowych istotnych dla założonych celów pracy badawczej, tj. 1,3,4-oks- i 1,3,4-tiadiazolu oraz 4*H*-1,2,4-triazolu, a także przedyskutowała wybrane biologiczne i materiałowe zastosowania ich pochodnych, w tym materiałów polimerowych. W odniesieniu do zagadnień omawianych w rozdziale pierwszym dysertacji, Doktorantka posiłkowała się niemal 300. pozycjami bibliograficznymi, uwzględniając najważniejsze dla literatury przedmiotu książki naukowe (np. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Chemistry of Heterocycles, Science of Synthesis*), prace oryginalne i przeglądowe, a także wiarygodne dane uzyskane ze strony internetowej firmy biotechnologicznej *Jena Bioscience*.

Lektura fragmentu dotyczącego badań własnych Pani mgr inż. Anny Maj jednoznacznie potwierdza jej dobrą znajomość metod syntezy w/w heterocykli także od strony praktycznej, kiedy to w poszukiwaniu optymalnych dróg dojścia do zaprojektowanych układów wielokrotnie testowała alternatywne ścieżki reakcji by wybrać te najbardziej obiecujące. Przykładowo, w przypadku pierwszej serii związków (1,3,4-oksadiazole przyłączone bezpośrednio do s-tetrazyny) pierwsze próby dotyczyły wykorzystania stosunkowo trudno dostępnych 2-cyjano-1,3,4-oksadiazoli w reakcji Pinnera, jednak takie podejście zakończyło się niepowodzeniem na etapie otrzymywania dihydro-tetrazyny. Z tego powodu, Autorka słusznie pokusiła się o przygotowanie 3,6-di-karbohydrydu opartego na s-tetrazynie, który wykorzystwała jako kluczowy reagent nie tylko w syntezie 1,3,4-oksadiazoli, ale także ich siarkowych oraz azotowych analogów (odpowiednio, 1,3,4-tiadiazoli i 1,2,4-triazoli). Co więcej, podjęła skuteczne próby optymalizacji syntezy kluczowego 3,6-di-karbohydrydu i wykazała, że jego znany w literaturze bezpośredni prekursor, odpowiedni diester metylowy dostępny z diazoocetanu etylu, można przygotować w znacznie bardziej wydajny sposób zmieniając kolejność działań (dimeryzacja diazozwiązku → utlenianie → protonowanie → estryfikacja). Mając dogodny dostęp do wspomnianego hydrydu, serię docelowych 3,6-bis-(1,3,4-oksadiazolo)-s-tetrazyn otrzymała w wyniku kondensacji z ortoestrami, bądź w dwuetapowym postępowaniu obejmującym acylowanie oraz następczą cyklizację indukowaną POCl<sub>3</sub> lub DCC, podczas gdy wprowadzenie do środowiska analogicznych reakcji odczynnika Lawessona jako źródła siarki umożliwiło syntezę odpowiednich pochodnych bis-1,3,4-tiadiazolowych. Trzecią serię związków uzyskała w reakcji kondensacji wspomnianego hydrydu z chlorkami imidoilowymi pochodnymi benzamidu.



Kolejne trzy serie zaprojektowanych związków, w których 5-członowe heterocykle łączą się z rdzeniem molekuly poprzez linker 1,4-fenylenowy wymagały innego podejścia, i w tym przypadku najlepiej sprawdziła się reakcja Pinnera z użyciem pochodnych benzonitrylu sfunkcjonalizowanych w pozycji *para* pierścienia benzenowego odpowiednio, 1,3,4-oksadiazolem, 1,3,4-tiadiazolem lub 1,2,4-triazolem. Te ostatnie otrzymano w oparciu o standardowe metody transformacji grup funkcyjnych i tworzenia pierścieni heterocyklicznych wychodząc z kwasu *p*-cyjanobenzoowego. Finalny etap tj. utlenianie pierwotnie utworzonych dihydro-tetrazyn Doktorantka realizowała na ogół przy użyciu tlenków azotu generowanych *in situ* (w mieszaninie  $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$ ), ale testowane były także nadtlenki (wodoru i mocznika).

Syntezy prowadzono zarówno w wariacie klasycznym, ogrzewając mieszaniny na płaszczu grzejnym bądź w łaźni olejowej, jak i w warunkach aktywacji mikrofalowej, a postęp reakcji monitorowano testami TLC. Produkty izolowano technikami chromatografii kolumnowej, a ich struktury potwierdzono podstawowymi pomiarami spektroskopowymi ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, okazjonalnie uzupełnionymi o widma 2D np. COSY) i wysokorozdzielczej spektrometrii mas, przy czym czystość próbek dodatkowo potwierdzono analizą spaleniwą. Stąd, zarówno dyskusja wyników dotyczących syntezy zaplanowanych związków w części *badawczej* (rzeczowa, choć moim zdaniem nad wyraz obfita w mało istotne detale techniczne, których miejsce jest w *cz. eksperymentalnej*), jak również opisy procedur przeprowadzonych eksperymentów zebrane w kolejnym rozdziale nie budzą wątpliwości i potwierdzają dobry warsztat Doktorantki w prowadzeniu syntez organicznych (w zakresie przedstawionym w pracy), technikach wyodrębniania związków organicznych oraz analizie ich struktury i właściwości spektroskopowych.

W widmach UV-vis docelowych chromoforów obserwowano intensywne pasma absorpcji w obszarze 250-350 nm, a trendy w przesunięciach ich maksimów Doktorantka szczegółowo przeanalizowała, przede wszystkim w odniesieniu do rodzaju heteroatomów obecnych w bocznych pierścieniach heterocyklicznych oraz elektronowego charakteru podstawników ulokowanych w terminalnych pozycjach tych 'ramion'. Podobnej analizie poddano wyniki pomiarów emisji, przy czym najlepsze rezultaty pod względem wydajności kwantowej (niekiedy powyżej 90%) zanotowano dla pochodnych wzbogaconych elektronowo, podczas gdy wprowadzenie podstawnika nitrowego z reguły skutkowało wygaszeniem fluorescencji. Przedstawione wyniki wskazują na duży potencjał opracowanych bis-arylowych pochodnych *s*-tetrazyny jako dość wydajnych emiterów niebieskiej fluorescencji i moim zdaniem zachęcają do dalszych prac w tym kierunku.

Praca doktorska mgr inż. Anny Maj przygotowana jest dość starannie ale nie perfekcyjnie, przy czym widać dużą dbałość o jakość prezentowanych danych na grafikach (w szczególności zwracam uwagę na bardzo czytelne schematy reakcji). Tekst rozprawy napisano poprawną

polszczyzną, a nieliczne błędy edytorskie, językowe i niefortunne sformułowania (np. błąd ort. 'diacylochydrazynowe' na str. 78; żargon chemiczny 'w zakresie aromatyki' na str. 93; następujący opis ze str. 66 '...chlorków kwasowych otrzymanych poprzez ogrzewanie odpowiednich kwasów karboksylowych (5b-d)' sugeruje, że numer 5 przypisano kwasom, a nie ich chlorkom, jak jest w istocie) przy tej objętości pracy nie są niczym niezwykłym i nie umniejszają przyjemności w odbiorze treści. Nie bardzo rozumiem natomiast pomysł na odrębną numerację podrozdziałów w częściach *literaturowej* oraz *badawczej*, przy równoczesnym zachowaniu ciągłości numeracji Schematów i Tabel w całej rozprawie. Wygląda to tak, jak gdyby Autorka nie mogła się zdecydować czy potraktować te części dysertacji razem czy oddzielnie. Jeśli taki zabieg miał ułatwić kontrolę numeracji to niestety nie udało się to w pełni; przykładowo, schematy o numerach 87. i 88. pojawiają się dwukrotnie, na stronicach 60/61 oraz 62/63. Nie zgadzam się również z Autorką by grafiki zaprezentowane na stronicach 8-10 (i w wielu innych miejscach) nazywać Schematami; w mojej ocenie są to Rysunki (w sensie ang. *Figures*). Ponadto, w dysertacji zastosowano niespójny sposób numeracji związków w poszczególnych rozdziałach, i tak w *cz. literaturowej* numery związków opisywane są przy pomocy dwóch cyfr oddzielonych kropką (odpowiednio, pierwsza cyfra oznaczająca nr Schematu, a druga nr związku na Schemacie), podczas gdy w części dyskusyjnej jest to pojedyncza liczba (ewentualnie z indeksem alfabetycznym).

W trakcie obrony poproszę o odniesienie się do poniższych pytań, które nasunęły mi się w trakcie lektury rozprawy:

- zaprezentowane w dysertacji kopie widm UV-vis obejmują zakres od 200 do 500 nm. Dlaczego zrezygnowała Pani z prezentowania pozostałego obszaru widzialnego 500-700 nm, skoro wiele pochodnych s-tetrazyny wykazuje absorpcję w tym regionie? Z drugiej strony, jaki sens ma prezentacja widma poniżej 230 nm dla próbek zmierzonych w dichlorometanie?
- widma UV-vis niektórych związków (np. **20e** na Rysunku 7 [str. 76], **23c** na Rysunku 12 [str. 85]) mają obszary ujemnych wartości absorpcji! Poproszę o komentarz w tej sprawie.
- na str. 69 twierdzi Pani, że 'dla każdej ze struktur głównym źródłem fluorescencji są przejścia elektronowe  $n \rightarrow \pi^*$ '. Które dane eksperymentalne upoważniają do takiego twierdzenia?
- synteza związków podstawionych niesymetrycznie (np. **37e-37j**) wymagała zastosowania mieszaniny dwóch nitryli do reakcji Pinnera, użytych w stosunku 1:1. W rozprawie nie znalazłem wzmianki na temat powstawania możliwych dwóch produktów ubocznych (pochodnych podstawionych symetrycznie). Czy stwierdziła Pani ich obecność w



mieszaninach poreakcyjnych? Jeśli tak, to czy prosta chromatografia kolumnowa umożliwiła ich skuteczne oddzielenie od pożądanego związku?

- większość uzyskanych produktów to wysokotopliwe ciała stałe, dla których zmierzono temperatury topnienia. Czy podejmowane były próby uzyskania monokrystalicznych próbek tych związków do pomiarów rentgenowskich umożliwiającących jednoznaczne potwierdzenie struktury?

Artykuł 187. Ustawy o tytule i stopniach z dnia 20 lipca 2018 roku 'Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce' stawia wymaganie, aby rozprawa doktorska prezentowała ogólną wiedzę teoretyczną kandydata, a jej przedmiotem ma być oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Uważam, że przedłożona do recenzji praca doktorska mgr inż. Anny Maj pt. *'Synteza i właściwości nowych pochodnych s-tetrazyny skojarzonych bezpośrednio i pośrednio z wybranymi ugrupowaniami heterocyklicznymi'* spełnia zarówno wymagania ustawowe jak i zwyczajowe stawiane wobec dysertacji z obszaru syntezy organicznej. Autorka przeprowadziła obszerne prace eksperymentalne nad syntezą nowej klasy emiterów opartych o wybrane pierścienie heterocykliczne i przebadła je pod kątem cech fotofizycznych. Liczba uzyskanych i poprawnie scharakteryzowanych nowych związków (ponad 60 materiałów docelowych) potwierdza jej pracowitość, a przeprowadzona w rozprawie analiza wskazuje na umiejętność krytycznej oceny uzyskanych wyników. Wysoko oceniam aktywność publikacyjną, konferencyjną i organizacyjną Doktorantki. Oprócz współautorstwa wcześniej wspomnianych sześciu prac o zasięgu światowym, Pani mgr inż. Anna Maj promowała własne wyniki na kilkunastu konferencjach krajowych, a jej zaangażowanie w rozwój osobisty potwierdzają trzy krótkoterminowe staże (dwa krajowe oraz dwumiesięczny pobyt w *XLIM Research Institute* (Francja)) i udział w szkoleniach m.in. w zakresie zarządzania projektami badawczymi oraz dotyczących zagadnień innowacyjnej dydaktyki akademickiej. Podsumowując powyższe, z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr inż. Anny Maj do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

