Łódź, 17 listopada 2024r.

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 Pana mgr. inż. Marcina Łuczyńskiego pt. „Badania nad syntezą i właściwościami nowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu jako składników chelatów"

Związki heterocykliczne stanowią jeden z głównych obszarów badawczych współczesnej chemii organicznej, bioorganicznej, agrochemii, chemii materiałów oraz dziedzin pokrewnych. Potwierdzają to nie tylko liczne prace oryginalne dotykające problemów syntezy oraz badań nad właściwościami związków heterocyklicznych, publikowane w najlepszych periodykach o dużym współczynniku wpływu, ale również znacząca liczba organizowanych konferencji tematycznych dedykowanych tym zagadnieniom. Zarówno aromatyczne jak i (częściowo) nasycone pierścienie heterocykliczne stanowią doskonałą platformę do przygotowania nowych farmaceutyków, agrochemikaliów oraz nowoczesnych materiałów o specjalnych właściwościach. W ten nurt badawczy, mający długie tradycje w Politechnice Śląskiej w Gliwicach, wpisuje się rozprawa Pana mgr. inż. Marcina Łuczyńskiego zatytułowana „Badania nad syntezą i właściwościami nowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu jako składników chelatów". Prace eksperymentalne zrealizowano pod opieką merytoryczną prof. dr hab. Agnieszki Kudelko, która od wielu lat z sukcesami kieruje pracami obejmującymi projektowanie, syntezę oraz badania właściwości nowatorskich materiałów do zastosowań praktycznych. W ramach rozprawy Doktorant zrealizował dwa projekty obejmujące badania nad symetrycznymi oraz niesymetrycznymi układami opartymi na 1,3,4-oksadiazolu, stanowiącym rdzeń molekuły, z 'ramionami' zawierającymi grupy bis(karboksymetylo)aminowe, do potencjalnego wykorzystania w rolnictwie jako odczynniki kompleksujące mikroelementy o zdefiniowanych parametrach uwalniania. Tak sformułowany cel pracy uważam za ambitny, ważny pod względem poznawczym, aktualny i dobrze uzasadniony.

Dysertacja Pana mgr inż. Marcina Łuczyńskiego to obszerne, 179-stronicowe opracowanie (standardowy wydruk komputerowy; format A4) w formacie klasycznym, opartym na trzech

zasadniczych częściach tj.: *literaturowej* wraz z krótkim wstępem i celem pracy (41 str.), *badawczej* (40 str.) z powtórzonym celem i obszernym podsumowaniem (8 str.) oraz *eksperymentalnej* (22 str.) zawierającej kompletny opis przeprowadzonych eksperymentów. Dość nietypowo, dla każdej z powyższych sekcji zastosowano odrębną numerację rozdziałów. Całości dopełniają informacje o dorobku naukowym Kandydata uwzględniające udział w projektach badawczych, wykaz publikacji i zgłoszeń patentowych w których Doktorant jest współautorem oraz udziału w konferencjach. Ostatni fragment rozprawy nazwany *załącznikiem* zawiera kopie widm ^{1}H i ^{13}C NMR uzyskanych produktów. Umieszczenie przedruków widm NMR uważam za bardzo celowe i jestem gorącym zwolennikiem takiego rozwiązania, znacznie ułatwiającego analizę rozprawy pod kątem zgodności proponowanych struktur, jak i do pewnego stopnia – czystości analizowanych materiałów. Warto podkreślić, że wspomniane elementy rozprawy są dobrze zrównoważone, a jakość przygotowanych grafik i tekstu sprzyja przyjemnemu odbiorowi lektury, choć w przypadku niektórych sąsiadujących schematów można było zadbać o zachowanie porównywalnych rozmiarów wiązań i symboli pierwiastków (np. Schematy 13 i 14 na str. 16)

Część literaturową otwiera krótki wstęp, a następujący po nim rozdział (2.) został poświęcony przeglądowi izomerycznych oksadiazoli. Autor przedyskutował aspekty dotyczące struktury, stabilności oraz reaktywności wybranych pochodnych modelowych. W przypadku mniej trwałych izomerów omówił najważniejsze ścieżki ich rozpadu, jak również przeprowadził analizę porównawczą cech fizyko-chemicznych związków macierzystych tj. 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- oraz 1,3,4-oksadiazolu, wskazując ten ostatni jako najlepiej opisany w literaturze fachowej. W tym kontekście, Doktorant omówił parametry geometryczne 1,3,4-oksadiazolu, właściwości spektroskopowe, właściwości termodynamiczne, a także pokrótce scharakteryzował podstawowe typy reakcji jakim ulegają pochodne tego heterocykla, uwzględniając m.in. reakcje przegrupowania do innych heterocykli pięcioczłonowych, substytucje, reakcje hydrolizy oraz utleniania i redukcji, przytaczając stosowne przykłady z klasycznej i bieżącej literatury. W kolejnym rozdziale (3.) Autor zebrał najważniejsze metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu wskazując na funkcjonalizowane hydrazyny (w tym diacylohydrazyny, acylohydrazony i hydrazydy kwasowe) oraz semikarbazydy (a także analogi z wyższymi chalkogenami tj. S, Se) jako wysoce użyteczne bloki budulcowe. W omawianym fragmencie Doktorant obficie cytuje prace innych autorów, przytacza wcześniejsze publikacje Zespołu prof. Agnieszki Kudelko i wskazuje na szeroką gamę możliwości w odniesieniu do odczynników cyklodehydratacyjnych i utleniających. Jest to dobrze dobrany materiał poglądowy, jednakże, Autor mógł zaniechać zagłębiania się w mało istotne detale syntetyczne jak np. rodzaj rozpuszczalnika użyty do krystalizacji lub kolumny chromatograficznej itp., bardziej koncentrując się na mechanizmach lub zakresie stosowalności dyskutowanych metod. W finale części literaturowej (rozdziały 4. i 5.) przedyskutował właściwości biologiczne i materiałowe wybranych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w kontekście takich zastosowań jak, odpowiednio, medyczne i agrochemiczne oraz optoelektroniczne

i antykorozyjne. Szczególnie dogłębnie zostały omówione zagadnienia dotyczące tzw. chelatów, jako nośników mikro- i makroelementów cechujących się z reguły zwiększoną biodostępnością. Spośród szerokiej gamy stosowanych ligandów organicznych Autor omówił trzy najczęściej wykorzystywane w rolnictwie tj. DTPA, EDTA i IDHA, podał interesujące przykłady ich zastosowań i wskazał na ograniczenia oraz zmienną skuteczność chelatów zależną od rodzaju nawożonej gleby. W mojej ocenie, ten fragment stanowi bardzo dobre wprowadzenie do badań własnych Autora, a lektura całej części literaturowej pozwala jednoznacznie stwierdzić, że Doktorant z dużą wprawą porusza się w tematyce dotyczącej syntezy organicznej oraz obszarów pokrewnych, w szczególności chemii pochodnych oksadiazoli i ich właściwości.

Rozdział dotyczący badań własnych Pana mgr. inż. Marcina Łuczyńskiego jest swego rodzaju szczegółowym dziennikiem umożliwiającym śledzenie hipotezy badawczej i jej weryfikacji. We wstępie Doktorant zaprezentował główną strategię syntezy docelowych symetrycznych i niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu sfunkcjonalizowanych w pozycjach C(2) oraz C(5) ugrupowaniem bis(karboksymetylo)aminowym ulokowanym na łączniku alkilowym bądź arylowym, a następnie krok po kroku omówił poszczególne etapy, uwzględniając zarówno pozytywne rezultaty jak i niepowodzenia jakie napotkał w trakcie pracy badawczej, racjonalnie wyjaśniając ich przyczyny. Pierwszą serię zaprojektowanych produktów uzyskał wychodząc z ω-bromo-alkilowych chlorków kwasowych, poprzez kolejno: podwójne acylowanie hydrazyny (z użyciem wodzianu), cyklizację do 1,3,4-oksadiazolu w warunkach aktywacji $POCl_3$ pełniącego równocześnie rolę rozpuszczalnika, substytucję atomu Br w pozycji terminalnej z użyciem estrów (Et lub *i*-Pr) kwasu iminodioctowego oraz następczą hydrolizę estru w warunkach zasadowych. Dla każdego z opracowywanych etapów Doktorant przeprowadził wstępną optymalizację uwzględniając takie parametry jak rozpuszczalnik, temperatura, rodzaj dodatków etc., a przebieg reakcji monitorował okresową analizą MS lub na płytkach TLC. Produkty oczyścił poprzez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika lub metodami chromatograficznymi i scharakteryzował w oparciu o widma ^{1}H i ^{13}C NMR oraz wysokorozdzielcze pomiary spektrometrii mas. Podobną metodologię zastosował w przypadku syntezy obu serii niesymetrycznych związków docelowych, wychodząc z benzhydrazydu, który w kluczowym etapie różnicującym acylował chlorkiem *p*-bromometylobenzoilowym lub chlorkami kwasów ω-bromo-alkilokarboksylowych. Warto podkreślić, że reakcje cyklokondensacji prowadził zarówno w klasycznych warunkach, w roztworze, jak i w warunkach aktywacji mikrofalowej, co w drugim przypadku pozwoliło na znaczne skrócenie czasu reakcji. W odniesieniu do tego fragmentu pracy, która podobnie jak część literaturowa została przygotowana starannie, a tekst napisano poprawną polszczyzną z zastosowaniem fachowej terminologii chemicznej, mam następujące pytania:

- na czym polegały problemy z hydrolizą estru **6a** zasygnalizowane na str. 66 ? W jaki sposób śledzony był postęp tych reakcji i na jakiej podstawie wykluczył Pan powstawanie oczekiwanych kwasów?

- czy ma Pan jakiś pogląd na temat ogólnych przyczyn odmiennego przebiegu reakcji hydrolizy dla homologicznych pochodnych typu **6**, tj. dla związków o *n* = 1 i 3 oraz *n* = 2 i 4, zakończone w tym drugim przypadku niepowodzeniem?

- ciekawi mnie również czy w przypadku dodatku MeOH celem poprawienia rozpuszczalności substratów w reakcjach hydrolizy (str. 70) w trakcie okresowych pomiarów MS obserwował Pan powstawanie pośrednich produktów trans-estryfikacji?

- czy podejmował Pan wstępne próby przygotowania chelatów mikroelementowych, a jeśli tak, to jakie jony metali wziął Pan pod uwagę i jakie były rezultaty?

W przypadku kolejnej części rozprawy tzw. eksperymentalnej, zastosowano typową konstrukcję polegającą na przytoczeniu przepisów ogólnych dla poszczególnych serii związków oraz danych analitycznych (t.t., NMR, HRMS) dla każdego z wyizolowanych produktów. W syntetycznym opisie postępowania nie znalazłem poważniejszych usterek, a przepisy przygotowano w sposób szczegółowy, umożliwiający powtórzenie procedur. Zarówno zebrane dane jak i ich interpretacja nie budzą wątpliwości i ukazują solidny warsztat Doktoranta w zakresie syntezy, technik wyodrębniania oraz analizy struktury połączeń organicznych w oparciu o adekwatne pomiary.

Z uwagi na rozmiary pracy, trudno się było ustrzec drobnych uchybień merytorycznych, edytorskich i językowych, które przytaczam z obowiązku recenzenta. I tak, w substracie przedstawionym na Schemacie 3 (str. 12) znalazłem nadmiarową grupę CH_2 pomiędzy pierścieniem 1,2,4-oksadiazolu a fragmentem hydrazonowym, a na Schemacie 20 (str. 21) w obu produktach brakuje podwójnego wiązania *egzo* wychodzącego od pierścienia 1,3,4-oksadiazolowego do atomu azotu (jednocześnie w produkcie u góry brakuje również atomu azotu). Sygnał obserwowany na widmie ^{1}H NMR estru **5a** przy δ = 4.19 odpowiadający grupie OCH_2 to kwartet, a nie kwintet (str. 63). Zwracam również uwagę na niepoprawne zastosowanie terminu *pik* w odniesieniu do sygnałów znalezionych w widmach NMR (np. str. 76); w piśmiennictwie polskim dla metod spektroskopowych zarezerwowane są terminy *sygnał* lub *pasmo absorpcji*, natomiast *piki* odnoszą się do pomiarów spektrometrycznych. Być może w analizie właściwości zasadowych 1,3,4-oksadiazoli (str. 18), aby uniknąć nieporozumień, lepiej było wskazać, że dane dotyczą *pkaH*, czyli wartości wyznaczonej dla sprzężonych kwasów (jednocześnie przyznaję, że nie jest to normą, a w literaturze pokutują błędy oraz nieścisłości dotyczące sposobu zapisu kwasowości jonów amoniowych, tj. zwykle pKa zamiast pKaH). W trakcie lektury natknąłem się również na kilka błędów językowych i/lub nomenklaturowych (np.: 'prowadząc do otrzymania' (str. 15), 'elektrofilów' (zamiast 'elektrofili', str. 15); 'wyjściowe substraty' (str. 26)) oraz niejasnych sformułowań, np. 'atak na atom węgla w pierścieniu heterocyklicznym może doprowadzić do uprzedniej deprotonacji grupy metylowej' (str. 21).

W rozprawie dobrany został odpowiedni materiał źródłowy w postaci prac oryginalnych i przeglądowych, choć odnalazłem pomyłki w numeracji (np. komentarz na str. 23 odnośnie reakcji

utleniania grupy SCH_3 z użyciem katalizatora molibdenowego opatrzony jest odnośnikiem [39], schemat tej reakcji - [40], podczas gdy odpowiednia publikacja w spisie literatury na str. 126 znajduje się na pozycji [38]. Konsekwentnie, odnośniki w rozdziałach 3.-5. są zawyżone o 1 względem wykazu z bibliografii.

W uzupełnieniu niniejszej recenzji, chciałbym podkreślić wymierny efekt prac badawczych zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej Pana mgr. inż. Łuczyńskiego, na który składają się trzy publikacje ogłoszone drukiem w latach 2022-23 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (które z powodzeniem mogły stanowić podstawę przygotowania alternatywnej, krótszej wersji pracy w postaci tzw. zszywki). Są to dwie prace w *Applied Sciences* oraz jedna w *Molecules* – oba tytuły z platformy MDPI – o wysokim sumarycznym współczynniku wpływu (IF = 9.8) i punktacji MEN (Σ = 340 pkt.). W dwóch z powyższych prac Doktorant jest jedynym współautorem (wraz z Panią Promotor), a w kolejnej jednym z dwojga współautorów (wraz z doktorantką, Panią Kornelią Kubiesą). Ponadto, Doktorant jest współautorem pracy skierowanej do polskich czytelników, ogłoszonej na łamach Wydawnictwa Politechniki Śląskiej, zatytułowanej „Chelaty mikroelementowe w rolnictwie", zgłoszenia patentowego dotyczącego syntezy pochodnych 1,3,4-oksadizaolu oraz pięciu innych publikacji nie związanych z tematyką rozprawy. Na uwagę zasługuje aktywność organizacyjna Doktoranta (członek wydziałowego zespołu ds. Systemu Zapewnienia Jakości Kształcenia, opieka naukowa nad członkami Studenckiego Koła Chemików) oraz Jego duża aktywność w promocji wyników własnych obejmująca m.in. pięć komunikatów ustnych, z których jeden wygłosił w języku angielskim. Świadczy to zarazem o dobrym przygotowaniu Kandydata do dyskusji naukowej w gronie międzynarodowym.

W podsumowaniu stwierdzam, że (*i*) opracowanie literatury przedmiotu zawarte w *części literaturowej* dysertacji potwierdza wysoką ogólną wiedzę Doktoranta w dyscyplinie nauki chemiczne oraz (*ii*) materiał badawczy przedyskutowany w *części badawczej* pracy wraz syntetycznym opisem eksperymentów ujętym w *części eksperymentalnej* uważam za nowatorski, z potencjałem na ich zastosowania praktyczne, głównie w obszarze agrochemii. W mojej ocenie przedłożona do recenzji rozprawa Pana mgr. inż. Marcina Łuczyńskiego zatytułowana *„Badania nad syntezą i właściwościami nowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu jako składników chelatów"* spełnia wszystkie kryteria 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). W związku z powyższym, **zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr. inż. Marcina Łuczyńskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.**

Podpisano odręcznie przez autora