

Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

Łódź, 13 czerwca 2024 r.

Wydział Chemiczny

Politechnika Łódzka

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. inż. Łukasza Włoszczaka

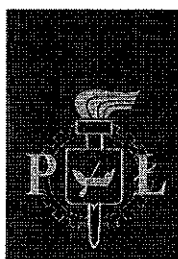
pt. „Zastosowanie 2-(trifluorometylo)pirolidyny jako katalizatora reakcji pirogronianów i 2,3-diketonów w addycji nukleofilowej z α,β -nienasyconymi nitroalkenami”

wykonanej pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pana mgr. inż. Łukasza Włoszczaka jest pismo Pana prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego, Zastępcy Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk ds. naukowych w Warszawie z dnia 22 kwietnia 2024 r.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Łukasza Włoszczaka została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Promotorem rozprawy jest Pan prof. dr. hab. Jacek Młynarski. Wyniki będące podstawą dysertacji zostały na chwilę obecną opublikowane w postaci jednego oryginalnego artykułu naukowego w prestiżowym czasopiśmie chemicznym *Advanced Synthesis and Catalysis* o wysokim współczynniku oddziaływania $IF_{2022} = 5.4$, a jeden artykuł jest w trakcie przygotowania. Niestety w pracy brakuje informacji o udziale Doktoranta w konferencjach naukowych.

Pracę doktorską mgr. inż. Łukasza Włoszczaka przeczytałam z uwagą i zainteresowaniem. Dysertacja ta jest napisana w sposób klasyczny i liczy 184 strony. Składa się z sześciu rozdziałów wśród których najważniejsze to: założenia i cel pracy (4 strony), wprowadzenie w tematykę pracy (stanowiące jej część teoretyczną i liczące 48 stron), omówienie wyników badań własnych (zawierające się na 36 stronach), część eksperymentalna (licząca 66 stron wraz z opisem widm NMR oraz chromatogramami HPLC), a także spis literatury cytowanej



Politechnika Łódzka

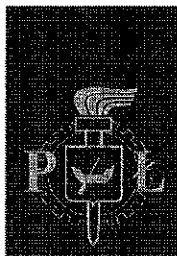
Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

(spis ten nie został odpowiednio sformatowany) obejmujący 174 pozycje odnoszące się do artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką badawczą. Całość pracy uzupełniają podsumowanie i wnioski z przeprowadzonych badań, streszczenia w języku polskim i angielskim, a także wykaz skrótów stosowanych w rozprawie.

Praca została napisana poprawną polszczyzną choć zawiera określenia żargonowe. Do takich zaliczam m. in. określenie „*związki oczyszczono na kolumnie chromatograficznej*” (str. 113), „*badania deuterowania 2-butanonu*” (str. 25) oraz „*sprotonowany kation trzeciorzędowej aminy*” (str. 49). Tabele i schematy są przejrzyste, choć czasem mało staranne (np. w Tabeli 6 trudno jest znaleźć informacje czym różnią się eksperymenty opisane w pozycjach 7 i 8 – Doktorant wykorzystał ten sam katalizator i dopiero w tekście można odszukać informacje wskazujące na różnice pomiędzy tymi dwiema reakcjami. Ponadto Kandydat jest niekonsekwentny jeżeli chodzi o sposób wyrażania ilości użytego katalizatora: na str. 77 posługuje się miarą równoważników, a na stronie 100 %-molewymi – w tym kontekście warto zauważyć, że skrót *eq.* zwykło się używać w terminologii angielskiej, a w polskich pracach powinno się wykorzystywać skrót *ekwiw.*). W Badaniach własnych na schematach zabrakło mi struktur katalizatorów. Zostały one przedstawione zbiorczo na stronie 71 dysertacji. O ile rozumiem celowość takiego zabiegu powodowaną chęcią zaoszczędzenia miejsca, konieczność poszukiwania struktur w wykazie utrudnia czytelnikowi analizę wyników.

W pierwszej części swojej pracy doktorskiej Pan Łukasz Włoszczak zdefiniował cel prowadzonych badań i jego założenia. Były nim poszukiwania efektywnego organokatalizatora reakcji związków dikarbonylowych z nitroolefinami. Część literaturową pracy otwiera ogólne wprowadzenie do asymetrycznej organokatalizy. Następnie Autor z dużą biegłością przedstawił rodzaje mechanizmów reakcji przebiegających w oparciu o aktywację enaminową i enolanową (niepoprawnie nazywanymi przez Kandydata jako aktywacja enolowa – omówione reakcje przebiegają z udziałem anionów enolanowych, a nie enoli). W dalszej części wprowadzenia Doktorant omówił asymetryczną



Politechnika Łódzka

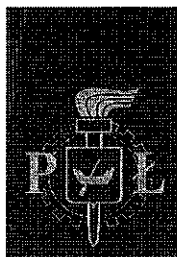
Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

addycję Michaela związków karbonylowych lub nitroalkanów do ubogich w elektrony nitroolefin w obecności organokatalizatorów, ze szczególnym uwzględnieniem katalizatorów bifunkcyjnych. Ponadto Doktorant dużo uwagi poświęcił wykorzystaniu pirogronianów, a także 2,3-diketonów w reakcjach organokatalitycznych.

Część poświęcona dyskusji wyników badań została podzielona na trzy podrozdziały. W pierwszym Doktorant zaprezentował jakie materiały wyjściowe, a także katalizatory zostały przez niego zsyntezowane, a następnie wykorzystane w przeprowadzonych badaniach. Druga część dotyczyła asymetrycznej addycji nukleofilowej pirogronianów do nitroalkenów. Początkowo Autor poszukiwał dogodnego odczynnika elektrofilowego do którego można byłoby dokonać addycji pirogronianów. β -Nitrostyren okazało się dogodnym substratem i to on został wykorzystany jako modelowy reagent w badaniach optymalizacyjnych, na które składały się: dobór organokatalizatora, rozpuszczalnika, czasu i temperatury procesu. Doktorant wykazał, że (S)-2-(trifluorometylo)pirolidyna stanowi skuteczny katalizator przemiany, a etanol rozpuszczalnik. Reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej przez 5 dni. Dysponując zoptymalizowanymi warunkami przemiany, Doktorant sprawdził zakres stosowalności opracowanego podejścia, a następnie postanowił zbadać użyteczność otrzymanych adduktów, poddając je redukcji wodorem w obecności katalizatora niklowego. W toku dalszych badań Doktorant podjął próbę syntezy Zanamiviru, związku stosowanego w leczeniu grypy. Jednak liczne eksperymenty i następcza zmiana koncepcji badawczej nie przyniosły oczekiwanego rezultatu. Kandydat wykazał, że niektóre z otrzymanych nitroketonów mogą być z powodzeniem wykorzystane w syntezie prekursorów leków takich jak Baklofen czy Pregabalina.

Kolejny projekt zrealizowany w ramach pracy doktorskiej to asymetryczna, regioselektywna synteza 3-nitrocyclopentanonów otrzymanych na drodze reakcji kaskadowej obejmującej addycję 2,3-diketonów do nitroalkenów i następczą reakcją nitroaldolową. Doktorant wykazał, że w zależności od rodzaju użytego katalizatora jest w stanie otrzymać różne regioizomeryczne produkty tej przemiany. Początkowo przeprowadził reakcję β -nitrostyrenu z 2,3-heksadionem wykorzystując



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

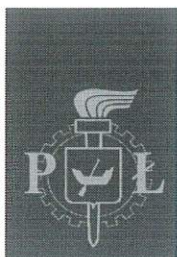
dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

opracowane dla wcześniejszej transformacji warunki. W tym przypadku po przeprowadzeniu badań optymalizacyjnych okazało się, że dużą rolę odgrywa dodatek kwasu benzoowego. W dalszej kolejności Doktorant sprawdził zakres stosowalności opracowanego podejścia, jednak nie zastosował on dodatku kwasu benzoowego, którego obecność była kluczowa dla powodzenia badanej przemiany. Skąd taka decyzja? (A może jednak zapomniał wspomnieć o nim na schemacie i w tekście?). Następnie wykazał, że użycie katalizatora bifunkcyjnego wywodzącego się z pochodnej tiomocznika prowadzi do otrzymania innego regioizomeru badanej reakcji. Doktorant zaproponował także mechanizm opracowanego podejścia a kolejno, sprawdził użyteczność otrzymanych pochodnych 3-nitrocyclopentanonów przekształcając je w różne pochodne.

Kolejny fragment rozprawy to część eksperymentalna, która zawiera szczegółowe opisy preparatywne i dokumentuje wykorzystywane metody instrumentalne oraz dane spektroskopowe otrzymanych związków. Część ta przygotowana została profesjonalnie, a przepisy preparatywne nie budzą wątpliwości, co do możliwości ich odtworzenia. Opisy widm NMR zostały przygotowane poprawnie, co potwierdza wiedzę Doktoranta w tym zakresie.

Podczas lektury pracy moją uwagę zwróciły drobne niedociągnięcia, które wymieniam poniżej:

1. Błędne nazwanie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego „spektrometrią” (strona 75);
2. Jeżeli chodzi o reakcję pirogroniani etylu z β -nitrostyrenem, to początkowo była ona prowadzona w temperaturze pokojowej przez 10 dni. W badaniach optymalizacyjnych Kandydat sprawdził jaki wpływ na wynik reakcji miało obniżenie temperatury procesu. W tym kontekście proszę o informację czy podniesienie temperatury (do 40 lub 60 °C) było testowane? Czasami taki zabieg pozwala na skrócenie czasu reakcji przy zachowaniu stereoselektywność procesu.



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

3. Zdanie „Wypróbowane przeze mnie inne metody redukcji – redukcja cynkiem, chlorkiem cyny, palladem na węglu oraz żelazem w obecności kwasu solnego – Nie pozwoliły otrzymać produktu w ogóle.” (strona 83) nie jest do końca poprawne z uwagi na wymaganą obecność wodoru w reakcji redukcji w obecności Pd/C.
4. Proszę o komentarz w jaki sposób ustalono konfigurację absolutną poprzez porównanie widm NMR z literaturą (strona 83). Być może Doktorantowi chodziło o konfigurację względną?
5. W strukturach katalizatorów **XXI** (strona 42) i **XLVI** (Schemat 48) powinna zostać pokazana konfiguracja absolutna wszystkich centrów stereogenicznych.
6. Na stronie 63 Autor określa reakcję addycji nitroketonu do α,β -nienasyconego pirogronianu mianem reakcji sprzęgania. Proszę o komentarz dlaczego?

Pragnę nadmienić, że wymienione w tekście recenzji nieścisłości o charakterze merytorycznym lub edytorskim częściowo wpływają na pozytywną ocenę rozprawy. Nakreślony na początku dysertacji cel pracy został osiągnięty.

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 Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Pana mgr. inż. Łukasza Włoszczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

Anna Albrecht