



Białystok, 17.06.2024 r

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. **Łukasza Adama Włoszczaka**

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

Praca doktorska Pana magistra Łukasza Adama Włoszczaka wykonana została w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka Młynarskiego.

Dorobek publikacyjny Łukasza Włoszczaka w zakresie przedstawionej pracy doktorskiej stanowią dwa artykuły, opublikowane lub przyjęte do druku w dobrym czasopiśmie *Adv. Synth. Cat.* w 2024 roku. Tematyka przedłożonej pracy dotyczy metodologii enancjoselektywnej syntezy organicznej z zastosowaniem chiralnych katalizatorów organicznych. Zespół profesora Młynarskiego ma poważne osiągnięcia w dziedzinie organokatalizy enancjoselektywnej. Tematyka dotyczy nadal aktualnej dziedziny chemii organicznej, również o pewnym wymiarze praktycznym, metod potencjalnie skalowanych i możliwych do wykorzystania w produkcji lekkich chemikaliów i farmaceutyków.

Przedłożona do recenzji praca obejmuje 184 strony tekstu wraz ze zintegrowanymi grafikami. Zawartość jest podzielona w sposób typowy dla prac z zakresu chemii organicznej i obejmuje: Streszczenie-Abstract, wykaz skrótów, uwagi wyjaśniające sposób podawania danych i numeracji związków (bardzo pomocne, w mojej ocenie), "Założenia i cel pracy", część literaturową nazwaną "Wprowadzenie do organokatalitycznej syntezy asymetrycznej" (52 stron), badania własne (41 stron), podsumowanie i wnioski, część eksperymentalną (68 stron) oraz bibliografię (174 pozycje). W rozdziale "Założenia i cel pracy" nie przedstawiono wyraziście założeń ani celu, ogólny opis pozwala się zorientować czego praca ma dotyczyć, co nie przeszkodziło autorowi wyraźnie stwierdzić, że cel (niezdefiniowany!) osiągnął i w jaki sposób: "Cel osiągnąłem poprzez zastosowanie optycznie czystej 2-(trifluorometylo)pirolidyny jako katalizatora w reakcji estrów pirogronianu **19** i 2,3-diketonów z α,β -nienasyconymi nitroalkenami" (struktury **19** tu nie pokazano). Brak jest tu jasnych założeń, na których opierają się hipotezy badawcze, brak hipotez i oczekiwanych rezultatów (taki jakby mało chlubny dzisiejszy standard). Cele (i jakby hipotezy) są za to określone szczerkowo na początku rozdziału "Badania własne".

W drugim rozdziale będącym wprowadzeniem do tematyki pracy autor dokonał omówienia głównych mechanizmów, enaminowego i enolanowego, oraz znanych zastosowań interesujących autora związków 2,3-dikarbonylowych (2,3-diketonów i pirogronianów) jako substratów w reakcjach enancjoselektywnych katalizowanych organokatalizatorami aminowymi.

W rozdziale - "*Badania własne*" omówione zostały syntezy szeregu katalizatorów oraz substratów badanych reakcji, a następnie badania reakcji addycji nukleofilowej estrów kwasu pirogronowego oraz 2,3-diketonów do α,β -nienasyconych nitroalkanów uzupełnione o próby zastosowania powstałych adduktów w syntezach wartościowych chemikaliów. Ogółem badano reakcje 38 nitroolefin, w większość otrzymanych przez autora w reakcji kondensacji aldehydów z nitrometanem. Prawie wszystkie stosowane estry kwasu pirogronowego oraz 2,3-diketony były dostępne handlowo. Katalizatory (17 związków) zostały otrzymane lub zakupione. Najlepszym katalizatorem w reakcji modelowej okazała się 2-trifluorometylowa pochodna piperolidyny. Demonstrację zakresu stosowalności reakcji pirogronianu etylu przeprowadzono otrzymując 27 różnych adduktów z olefinami, z dobrymi wydajnościami i selektywnościami 77-95% (schemat 55). Badania optymalizacji warunków tej reakcji (w tym katalizatora i rozpuszczalnika) zostały opisane w artykule *Adv. Synth. Cat.* (2024). Warto podkreślić, że mimo napotykanego niepowodzenia Autor wytrwale dążył do wykazania zastosowania nitropochodnych. Udało się autorowi pokazać praktyczny aspekt opracowanej metodologii poprzez formalną syntezę prekursorów GABA: pregabaliny, baklofenu i fenibutu. W drugiej badanej reakcji, addycji 2,3-diketonów, również trifluorometylopirolidyna wykazała się wysoką skutecznością. Otrzymanie 22 pochodnych z dobrą wydajnością i selektywnością typowo przekraczającą 90% (a często 99%) jest tego dowodem (schemat 71).

Pochwalić należy przejrzystą stronę graficzną pracy; zastosowanie kolorów we wzorach strukturalnych i wskazywanie utworzonych wiązań ułatwia czytanie tej pracy. Z krytycznej jednak strony, numeracja struktur związków nie została najlepiej wybrana. Sens może mieć numeracja oddzielnym systemem substratów, katalizatorów (np. **kat 1**, lub **K1**), produktów, pochodnych itd., albo struktur we wprowadzeniu i badaniach własnych. Jednakże, stosowanie rzymskich cyfr do numeracji dużej liczby katalizatorów jest utrudnieniem (np. Schemat 27), stosowanie małych liter do wyróżnienia wielkiej liczby substratów, gdy kończy się nawet alfabet i trzeba stosować po dwie litery jest już śmieszne (np. Rysunek 5, lepiej nazwać **A1**, **A2** itd.).

Błędne lub wątpliwe stwierdzenia zauważone w tekście obejmują:

Abstract - "case studies" złe użycie wyrażenia w tłumaczeniu

w skrótach - orbital "zajęty" czy "obsadzony" - niekonsekwentnie, powinny być nawiasy kwadratowe w nazwie DBU, "kwaśna żywica"

str. 17 - "protony na węglu alfa"

str. 18 - "centrum asymetryczne" itp (warto przyjąć uwagi z klasycznego krytycznego artykułu Misłowa i Siegela i nowocześniejszą terminologię np. z książki Gawley i Aube)

str. 18 - "kondensacja aldolowa" - raczej reakcja aldolowa

str. 24 - "aktywność katalizatora" - to nie jest wydajność reakcji w % ani selektywność, czy % ee produktu. Proszę wyjaśnić czym wyraża się aktywność stosowanego tu katalizatora? Jak aktywność była badana/szacowana?

str. 28 - "ee < 96%" może > 96%

str. 31 - czy podany opis można było krótko nazwać kontrolą termodynamiczną?

str. 35 - wyrażenie elektronów π zamiast zastosowanego " π -elektronów" uważałbym za bardziej odpowiednie w języku polskim, podobnie addycji 1,4 (str 63), itp

str. 36 - brak wyjaśnienia skrótu KIE

str. 39 - "zwanych akceptorami lub adduktami Michaela" akceptor i addukt Michaela to chyba nie to samo

str. 39 - co to są " enancjomerycznie wzbogacone cząsteczki ", raczej związki?

str. 68 - co to są "estry pirogronianu" pirogroniany?, estry kw. pirogronowego?

str. 74 i dalej -"produkt autokondensacji pirogronianu" może jednak produkt dimeryzacji aldolowej? (ang. self-dimerization, self-addition ->"samodimeryzacji"? na pewno nie kondensacji tylko addycji!)

str. 76 - " na widmie spektralnym ^1H NMR"

str. 83 - czy próbowano ustalić na co rozkładały się produkty "produkty redukcji rozpuszczone w chloroformie ulegały rozkładowi w dość krótkim czasie (czasem już po 30 minutach, z reguły po 1h) ?"

str. 89-90 - " Postanowiłem określić konfigurację absolutną dla głównego izomeru w reakcji z aldehydem glicerynowym (**27**). Jeżeli konfiguracja absolutna zgadzałaby się z modelem Felkina-Anha" tu chyba mowa jest o konfiguracji względnej - model F-A dotyczy diastereoselektywności?

schemat 66 - czy związek **32a** jest mieszaniną diastereoizomerów, czy wiązanie powinno być zaznaczone falą?

str. 98 - "potrzebne było powtórzenie oczyszczania chromatograficznego dwa razy" to ile razy robiono chromatografię 2 czy 3 razy? "żadne zmiany, nawet podniesienie temperatury, nie wpływały na nadmiar enancjomeryczny" W jakim zakresie podnoszono temperaturę ?

str. 99 - " żadnego pobocznego izomeru "

str. 101-102, schemat 72 - to wymaga wyjaśnienia, pełno tu nieścisłości, także cel przywoływania tu reguły Curtina-Hammetta, błędne określanie diastereomerów enancjomerami (**vi**), itp

str. 103 - "wyższa koncentracja jednego z izomerów" - stężenie!

str. 104 - "stanowią dogodne substraty do konstruowania prekursory do bardziej skomplikowanych cząsteczek"?

str. 110 - "Przedstawiona hipoteza dotycząca mechanizmu reakcji nie jest oparta na silnych dowodach" - w metodzie naukowej hipotezy nie opiera się na dowodach lecz raczej testuje (konfirmacja lub falsyfikacja hipotez).

w części eksperymentalnej - niektóre związki, nowe, co wnioskuję z braku cytowanej literatury (str. 135-143), nie mają pełnej charakteryzacji zgodnie ze standardami publikacji i prac dyplomowych? Domyślam się, że mogą być mieszaninami izomerów, ale wtedy nie powinny być przedstawiane podanym wzorem wskazującym konfiguracje względne i absolutne na wszystkich centrach stereogenicznych i nie powinny mieć podanych nazw z podanymi deskryptorami stereochemicznymi oraz powinny być opatrzone informacją o mieszaninie izomerów, jej proporcji i danymi dla głównego izomeru lub mieszaniny (dane łącznie z wartością alfa mogłyby być podane). W innych przypadkach, jak np. **29**, informacje o mieszaninie podano (i tak jest prawidłowo).

str. 141 - dlaczego związek **20**, bez elementów stereogenicznych, nie został scharakteryzowany? jeśli byłby niestabilny, nieizolowany (one-pot) i użyty w dalszych etapach to powinno to być jasno stwierdzone i scharakteryzowany późniejszy produkt wyizolowany.

str. 122 - chociaż cyfry znaczące w skręcalności w większości są zachowane prawidłowo, w niektórych przypadkach wyniki podano w sposób wątpliwy: ilustruje to przykład związku **31** $[\alpha] = +10.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3). Jaka jest niepewność względna (tzw. błąd względny) tego wyniku $[\alpha]$. Czy znana jest dana literaturowa $[\alpha]$, może z odnośnika [157]? Do jakiej czystości optycznej (ee ?) odnosi się podana tu wartość $[\alpha]$? Korzystnie byłoby podać, przy eksperymentalnej wartości $[\alpha]$, wartością literaturową $[\alpha]$, do porównania.

bibliografia - Gdzie jest cytowana literatura-odnośnik [131] z bibliografii?

Mimo podniesionych tu problemów i krytyki (wymagane jest ustosunkowanie do pytań), które mają na celu podwyższenie poziomu kształcenia doktora chemii w zakresie syntezy organicznej, pracę oceniam pozytywnie. Doktorant wykazał się dużą sprawnością eksperymentalną i uzyskał wiele wartościowych wyników o znaczeniu praktycznym.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji **praca mgr. Łukasza Adama Włoszczaka** pt. „Zastosowanie 2-(trifluorometylo)pirolidyny jako katalizatora reakcji pirogronianów i 2,3-diketonów w addycji nukleofilowej z α,β -nienasyconymi nitroalkenami”, zgodnie z obowiązującymi przepisami, **spełnia wymagania** i wnioskuję do wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o **dopuszczenie**, Pana mgr. Włoszczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Ryszard Łażny

