



Dr hab. inż. Rafał Kowalczyk

Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny

Tel.: 71 320 40 39

rafal.kowalczyk@pwr.edu.pl

Wrocław, 03.04.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Reduktywna funkcjonalizacja grupy karbonylowej w amidach fluoroalkilowych” autorstwa mgr. inż. Pawła Czerwińskiego.

Rozprawa doktorska przedstawiona do recenzji traktuje o atrakcyjnej metodzie prowadzącej do otrzymywania fluorowanych amin na drodze reduktywnej funkcjonalizacji łatwo dostępnych amidów fluoroalkilowych. W szerszym ujęciu opracowana metoda pozwala otrzymywać wcześniej trudno dostępne związki o niebagatelnym znaczeniu dla przemysłu farmaceutycznego. Tematyka badawcza przedstawiona w rozprawie wpisuje się w dynamiczny nurt nowoczesnych rozwiązań umożliwiających przekształcenia amidów w szerszą gamę związków organicznych, wychodząc daleko poza pionierskie rozwiązania, jakie oferują reakcje angażujące amidy Weinreba. Dodatkowo, Autor rozprawy podejmuje wysiłki zmierzające do ograniczenia ilości rozpuszczalników, wykorzystując metody mechanochemii na drodze bezroztworowego mielenia w młynach planetarnych i miksujących, co stanowi ukłon w kierunku bardziej racjonalnego gospodarowania kurczącymi się zasobami surowców uzyskiwanych z ropy naftowej. W moim przekonaniu, recenzowana tu rozprawa doktorska porusza ważną i jak najbardziej aktualną tematykę badawczą.

Dysertacja Pana Czerwińskiego zredagowana jest w języku polskim i ma formę zbioru czterech artykułów powiązanych tematycznie, które zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym o obiegu międzynarodowym. Całość opatrzona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz zawiera wykaz używanych skrótów, publikacji i wystąpień konferencyjnych. W dalszej części, rozprawa przedstawia wprowadzenie do tematyki poruszanej w pracach oryginalnych. Wstęp zorganizowany jest syntetycznie w kilka podrozdziałów, w których Autor wykazuje szczególną rolę związków fluoroorganicznych jako substancji biologicznie czynnych oraz przedstawia wyczerpująco strategie ich otrzymywania. Po krótko omawia również

znane podejścia do reduktywnej funkcjonalizacji amidów, kończąc wstęp krótkim podsumowaniem aktualnego stanu wiedzy. Treść wprowadzenia stanowi zwartą całość i uzasadnia podjęcie problemów badawczych podsumowanych wynikami opublikowanymi w trzech oryginalnych pozycjach literaturowych. Opis stanu wiedzy zasługuje na uznanie, przez wzgląd na zgrabną formę edytorską w postaci rysunków i schematów, nie stroniących od przedstawienia mechanizmów reakcji. W szczególności przypadł mi do gustu zabieg powiązania numerów schematów z graficzną reprezentacją, co ułatwia lekturę rozprawy. Warto podkreślić, że wprowadzenie znacząco wykracza i różni się zakresem materiału od artykułu przeglądowego wykazanego w dorobku Autora. Chociaż materiał stanowi ciekawą lekturę o wyjątkowych walorach wizualnych i merytorycznych, w moim przekonaniu zbyt wiele wagi przywiązano do aktywności biologicznej związków fluoroorganicznych, wobec braku treści traktujących o mechanochemii jako narzędzia syntetycznego. Wykazano natomiast dobitnie znaczenie amidów kwasów fluoroorganicznych jako wygodnego źródła ugrupowań perfluorowanych na tle całej gamy odczynników służących wprowadzeniu atomu fluoru do pożądanego produktu.

Rzeczowe, graniczące z lakonicznym wprowadzeniem do części *Badania własne* rozpoczyna prezentację wyników stanowiących treść trzech prac oryginalnych będących podstawą rozprawy doktorskiej. Podrozdział *Reduktywna funkcjonalizacja amidów fluoroalkilowych* zawiera kluczowe porównanie metod znanych w literaturze z proponowaną przez Autora (Schemat 17), a wykorzystującą odczynnik Schwartza, do generowania fluorowanych imin. Mocną stroną omawianych wyników jest fakt, że Doktorant dokonał prezentacji ograniczeń metody, wykazując również próby nieudane. W tym miejscu analizę wyników wzbogaciłoby wykazanie zależności wydajności reakcji względem stałej Hammetta podstawnika (Rysunek 16). Dyskusja wyników choć dojrzała, w przypadku pochodnych (*R*)-1-( $\beta$ -naftylo)etyloaminy i L-fenyloglicyny powinna dotyczyć nie indukcji asymetrycznej, a raczej zjawiska diastereoselekcji kontrolowanej przez substrat. Ciekawe jest, że reakcje wykorzystujące bromek allilomagnezowy przebiegają bez izomeryzacji nukleofila. W mojej ocenie otrzymane wyniki stanowią *clue* tematyki badawczej podejmowanej przez autora i stanowią nie tylko podwalinę dalszych prac, ale jasno wskazują na potencjał syntetyczny rozwiązania, co zostało udowodnione w na przykładzie syntez bioizosterów *prokainamidu* oraz *itoprydu* (Schemat 18).

Kontynuacja badań w wariacie bezrozpuszczalnikowym przy użyciu metod mechanochemii stanowi treść drugiej publikacji. Autor prowadzi czytelnika przez szereg rozwiązań technicznych i optymalizacji, jak generowanie odczynnika redukującego *in situ*, dodatku szklanych kulek jako pomocników mielenia, w końcu dodatku niewielkiej porcji rozpuszczalnika i zastosowania podejścia mielenia wspomaganego cieczą (LAG) oraz typu młyna oferującego większą skuteczność mielenia. W efekcie, prócz niewątpliwej przewagi nad reakcjami prowadzonymi w warunkach standardowych w roztworze, co widoczne w parametrach współczynnika *E* i skali eko (ang. *E factor* i *EcoScale*, odpowiednio), czas reakcji uległ skróceniu z szesnastu do dwóch godzin. Warto

zwrócić uwagę na fakt, że optymalizacji podlegał także proces wydzielenia produktu. Przy okazji treść tego podrozdziału wypełnia brakującą lukę we wstępie, omawiając po krótku korzyści płynące z zastosowania metod mechanochemii. Rola mechanochemii w reakcjach metaloorganicznych mogłaby doczekać się jednak szerszego omówienia we wstępie dysertacji, tym bardziej, że doniesienia z okresu ostatnich dwunastu miesięcy obfitują w przykłady reakcji metaloorganicznych w młynach kulowych, wliczając nawet reakcję redukcji Bircha (Yunpeng Gao, Koji Kubota, Hajime Ito, *ACIE*, doi.org/10.1002/ange.202217723). Natomiast na uznanie zasługuje fragment dotyczący prób wewnątrzcząsteczkowego ataku generowanej soli iminiowej na bogaty w elektrony fragment aromatyczny, skutkujący powstaniem produktu reakcji Picteta-Spenglera (Schemat 20 C). O ile znany jest szereg układów działających w warunkach klasycznych w roztworze, a wykorzystujących katalityczne ilości kwasu Brønsteda, jak chiralne kwasy fosforowe, słabych pochodnych kwasu benzoowego w połączeniu z układem donora wiązań wodorowych, a także reakcji bez udziału kwasu, to perspektywa zastosowania amidów, przede wszystkim perfluorowanych, do cyklizacji, jest niezwykle inspirująca. Wyniki te, chociaż bez odniesienia do analogicznych prób w roztworze, nie stanowią treści oryginalnej publikacji, ale jako część rozprawy stanowią istotnie jej uzupełnienie.

Ostatnia część rozprawy prezentuje wykorzystanie trzeciorzędowych amidów w roli nośników zróżnicowanych aldehydów fluoroalkilowych. Trzeba przyznać, że rozdział ten napisany jest w interesujący sposób stanowiąc zwartą i kompletną całość jako obserwacja i krytyczna analiza rezultatów reakcji, próba optymalizacji warunków zmierzająca do wykorzystania kaskady reakcji redukcji odczynnikami Schwartza, addycji nukleofila, eliminacji oraz kolejnej addycji nukleofila, zwieńczona opracowaniem metody syntezy symetrycznych i niesymetrycznych układów heterocyklicznych. W szczególności, ciekawa jest prezentacja syntezy związków niesymetrycznych oraz próba wyjaśnienia czynników odpowiedzialnych za niepowodzenia w przypadku gdy pierścień indolu zawiera podstawnik wyciągający elektrony (Schemat 24 D). Podobnie jak w poprzednich pracach, Autor rozprawy nie ucieka od przedstawienia ograniczeń metody, co wpływa na ukazanie możliwie pełnego przebiegu reakcji i określenia zakresu stosowalności. Ponadto, pewne niepowodzenia w syntezie zostały przekute na udane opracowanie metodologii zmierzającej do syntezy fluorowanego BODIPY, a także określanego przez Doktoranta *multifluorowanego bloku budulcowego porfiryn*.

W podsumowaniu chciałbym podkreślić, że cele badawcze zdefiniowane w rozprawie zostały w pełni zrealizowane. Zbiór czterech publikacji, na który składa się przegląd literaturowy i trzy prace z oryginalnymi wynikami eksperymentów to zwarty zbiór tematycznie powiązanych artykułów. Zarówno wprowadzenie, jak i podrozdziały, w których omawiane są wyniki prac eksperymentalnych, nie stanowią zwykłego streszczenia, a często wybiegają poza dane zawarte w hermetycznej z natury publikacji. Schematy i rysunki także nie stanowią przetłumaczonej kopii odpowiedników z publikacji Doktoranta. Narracja i dyskusja prowadzone są poprawnym językiem naukowym. Odnaleziono dwa niefortunne zwroty, jak cyt. „widać tutaj jak na dłoni” (strona 33) lub

„wygenerowanie azotowego anionu” (strona 76). Na schemacie 22, karta A, związek 76 opisany jest w języku angielskim. Dobór przeglądu cytowanego pod numerem 143, a dotyczącego reakcji Picteta-Spenglera, mógłby być trafniejszy i wskazywać na jedno z nowszych opracowań. W tekście rozprawy nie znaleziono żadnych uchybień merytorycznych. Rozprawa doktorska została przygotowana w sposób niezwykle staranny. Oprawa graficzna, jakość rysunków, przedstawienie tylko najważniejszych wyników w postaci schematów i rysunków wskazuje na kunszt edytorski i zasługuje na pełne uznanie. Aktywne łącza do schematów i rysunków, a także do części eksperymentalnych opublikowanych prac oryginalnych, znacząco ułatwiają lekturę dysertacji w wersji elektronicznej. Związki scharakteryzowane w suplementach do publikacji nie pozostawiają wątpliwości o co do ich tożsamości i czystości.

Rozprawa opatrzona jest oświadczeniami o wkładzie merytorycznym Autora w przypadku publikacji wieloautorskich. Ich treść jasno wskazuje na dominującą rolę Autora tak w pracach badawczych, jak i w przygotowaniu publikacji oraz na aktywny udział na etapie ich recenzji.

Na podstawie wyżej przytoczonych wniosków oświadczam, że rozprawa doktorska Pan mgr. inż. Pawła Czerwińskiego z nadatkiem spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.: Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). Wnoszę zatem do Rady Naukowej IChO PAN w Warszawie o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora. Ponadto, uwzględniając wysoki poziom naukowy rozprawy, w której główne osiągnięcia jak opracowanie efektywnego układu redukującego amidy trifluoroalkilowe do imin oraz wykorzystanie trzeciorzędowych amidów jako syntetycznego źródła trudno dostępnych aldehydów fluoroalkilowych, wnoszą istotny wkład w rozwój syntezy organicznej, a także posiadają potencjał aplikacyjny w chemii medycznej i przemyśle farmaceutycznym, wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.



**POLITECHNIKA WROCŁAWSKA**  
**KATEDRA CHEMII BIOORGANICZNEJ**  
**(K16W03D10)**  
**50-370 Wrocław, Wybrzeże Wyspiańskiego 27**  
**tel. 71 320 24 27**  
**NIP 8960005851 (3)**