



Zachodniopomorski
Uniwersytet Technologiczny
w Szczecinie

WYDZIAŁ TECHNOLOGII I INŻYNIERII CHEMICZNEJ

dr hab. Jacek Sośnicki, prof. ZUT
Katedra Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej

30.03.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Pawła Czerwińskiego pt. „Reduktywna Funkcjonalizacja Grupy Karbonylowej w Amidach Fluoroalkilowych” przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w celu uzyskania stopnia doktora

Poszukiwanie nowych metod syntezy ugrupowań chemicznych – atrakcyjnych z punktu widzenia aktywności biologicznej, jednak trudnych do otrzymania klasycznymi metodami – stanowi niezwykle ważny obszar badań syntetycznych współczesnej chemii organicznej. Takim ugrupowaniami, których synteza jest dużym wyzwaniem, są fluorowe pochodne imin, które mogą być następnie przekształcone do odpowiednich, również trudnodostępnych, amin. Klasyczne podejście z wykorzystaniem fluoroalkilowych aldehydów lub ich nośników jest bardzo ograniczone ze względu na ich niewielką dostępność oraz dużą reaktywność. Praca doktorska Pana mgr. inż. Pawła Czerwińskiego, wykonana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w zespole i pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Bartłomieja Furmana, podejmuje to wyzwanie, opierając swoje nowe podejście syntetyczne na redukcji fluoroalkilowych amidów. W kontekście przełamania barier w opracowywaniu nowych procedur syntetycznych podjęcie przez Doktoranta badań opisanych w ramach ocenianej dysertacji uważam za ważne i uzasadnione z naukowego punktu widzenia. Oprócz nadrzędnego celu badań, jakim jest opracowanie reduktywnego funkcjonalizowania fluoroalkilowych amidów w kierunku syntezy odpowiednich fluoropochodnych imin i amin, dysertacja ukierunkowana jest na znalezienie ograniczeń stosowalności opracowanej metody, potwierdzenie jej aplikacyjności poprzez przeprowadzenie syntez nowych związków bioizosterycznych w stosunku do handlowo dostępnych leków oraz opracowanie alternatywnych, bardziej ekologicznych metod ich syntezy. Na tej podstawie mogę stwierdzić, że cele i zakres pracy zostały zdefiniowane szeroko i bardzo ambitnie, a uzyskane wyniki mogą zawierać duży potencjał poznawczy.

Oceniana rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Pawła Czerwińskiego stanowi monotematyczny cykl czterech artykułów naukowych opatrzonych komentarzem wraz ze wskazaniem celu badań oraz uzyskanego w ich wyniku osiągnięcia naukowego. Do pracy dołączono publikacje oraz oświadczenia współautorów. Opracowanie liczy 124 strony z czego najważniejsza część zatytułowana „Przewodnik po rozprawie doktorskiej” liczy 67 stron i składa się z dwóch głównych elementów zawierających wstęp literaturowy (40 stron) oraz badania własne (25 strony). Ponadto praca zawiera także streszczenie w języku polskim i angielskim, spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej oraz spis innych publikacji, spis wystąpień konferencyjnych, wykaz skrótów i bibliografię, zawierającą 161 pozycji literaturowych, przy czym odsyłacze umieszczono również na dole stron pod tekstem, co znacznie ułatwia znalezienia właściwego odniesienia do danych literaturowych.

Podstawę dysertacji stanowią cztery artykuły naukowe opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych z listy JCR, które ukazały się w latach 2019-2022, z czego trzy to prace oryginalne (*Chemical Communication* – praca wyróżniona okładką, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, *Organic Letters*), a jedna jest pracą przeglądową opublikowaną w czasopiśmie *Frontiers in Chemistry*. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF (Impact Factor) jest bardzo wysoki i wynosi 25,4. We wszystkich czterech publikacjach autor dysertacji jest pierwszym autorem, co potwierdza jego wiodącą rolę w ich powstaniu. Warto podkreślić, że oprócz publikacji wskazanych jako przedmiot rozprawy, Pan mgr inż. Paweł Czerwiński jest także współautorem czterech innych, również bardzo dobrych, wysoko punktowanych publikacji i wygłosił wiele komunikatów podczas konferencji naukowych. Należy ponadto odnotować, że badania opisane w dysertacji były finansowane w ramach projektu Preludium, Etiuda oraz projektów w ramach funduszy IChO PAN. Oceniając dorobek naukowy Doktoranta należy stwierdzić, że na tym etapie rozwoju naukowego jest on bardzo dobry.

Dysertacja napisana jest w sposób zwięzły, poprawnym językiem. Od strony edytorskiej na wyróżnienie zasługuje strona graficzna pracy, gdyż obfituje w wysokiej jakości kolorowe, ciekawie skomponowane rysunki i schematy reakcji, często w formie jednego obrazu, co w dużym stopniu ułatwia poruszanie się w gąszczu opisywanych reakcji.

W części literaturowej Pan mgr inż. Paweł Czerwiński omawia zagadnienia dotyczące znaczenia atomu fluoru i roli, jaką odgrywa on w poszukiwaniu nowych leków, wyjaśniając przy tym wyjątkowość tego atomu i wskazując na jego znaczenie w syntezie związków biozosterycznych. Na koniec tej części pracy omawia strategię syntezy związków fluoroorga-

nicznych oraz przedstawia *mini-review* na temat reduktywnej funkcjonalizacji amidów, którego pełna wersja została opublikowana jako wspomniana już praca przeglądowa. Podstawą tego dobrze napisanego wprowadzenia literaturowego jest wiele znakomicie dobranych, aktualnych przykładów zaczerpniętych z literatury przedmiotu. Wybór treści bardzo dobrze koresponduje z tematem rozprawy doktorskiej i umiejętnie wprowadza czytelnika w główne zagadnienia badań własnych. Ta część pokazuje dużą wiedzę Doktoranta nie tylko z zakresu syntezy organicznej, ale także chemii medycznej.

Na początku badań własnych zdefiniowana została podstawa prowadzonych badań, która polegała na zastosowaniu metody opracowanej w zespole Promotora, opartej na reduktywnej funkcjonalizacji amidów i laktamów za pomocą stechiometrycznej ilości odczynnika Schwartza (wodorku dicyklopentadienylochloro cyrkonu), przy czym był to jedyny aktywny reduktor spośród kilku testowanych przez Doktoranta w tych reakcjach. W kolejnych podrozdziałach opisane zostały wyniki badań, które opublikowano w trzech oryginalnych publikacjach, opisujących nowe rozwiązanie przedstawionego na wstępie problemu syntetycznego.

W pierwszej części badań własnych Pan mgr inż. Paweł Czerwiński dokonał bardzo szerokiej i dogłębnej optymalizacji warunków reakcji na modelowych substratach czyli anilidzie kwasu trifluorooctowego oraz indolu, analizując efekt ilości i rodzaju użytego kwasu, nadmiaru nukleofila, czasu i temperatury reakcji. W określeniu zakresu stosowalności metody w zoptymalizowanych warunkach zbadał efekty elektronowe i steryczne podstawników w pierścieniu benzenowym, a także zastosował z powodzeniem amidy z grupami N-alkilowymi. Przebadał równocześnie dużą grupę odczynników nukleofilowych, z których spora część przyniosła pozytywny rezultat. Na koniec tej części badań opracowaną procedurę zastosował w syntezie dwóch związków, które mogą być traktowane jako bioizostery komercyjnie dostępnych leków, spośród których jeden to przeciwwarytmiczny prokainamid, a drugi itopryd o działaniu przeciwwymiotnym. Ta część badań, zakończona bardzo dobrym przykładem aplikacyjnym, stanowić może wzór postępowania podczas opracowywania nowych metod syntezy. Druga część badań własnych dotyczy opracowania mechanochemicznego wariantu opisanej w poprzedniej części metody reduktywnej funkcjonalizacji fluoroalkilowych amidów.

Mechanochemia to jedna z najbardziej obiecujących i najszybciej rozwijających się w ostatnich latach metod przeprowadzania reakcji chemicznych, która stanowi „zieloną”

alternatywę dla tradycyjnych metod rozpuszczalnikowych. Podjęcie badań z wykorzystaniem tego podejścia syntetycznego zasługuje na duże uznanie, przede wszystkim dlatego, że – jak przyznaje sam Doktorant – „Nie jest to zadanie łatwe, ze względu na mnogość parametrów istotnie wpływających na wynik reakcji mechanochemicznej” (str. 66). Opisany w pracy oraz w publikacji przebieg badań optymalizacyjnych wskazuje, że ze wszystkimi trudnościami wynikającymi ze specyfiki metody Pan mgr inż. Paweł Czerwiński poradził sobie znakomicie. Dobra odpowiedni stały kwas, dopasował rodzaj młyna i wypełnienia oraz częstotliwość mielenia. Po wielu próbach stwierdził, że kluczowe jest rozdzielenie etapów redukcji i addycji, dodanie niewielkiej ilości toluenu oraz generowanie odczynnika Schwartza *in situ* przy użyciu Cp_2ZrCl_2 oraz tri(*tert*-butoksy) glinowodorku litu jako reduktora. Mając ustalone optymalne warunki prowadzenia procesu mechanochemicznego, opracował oryginalny proces izolowania i oczyszczania produktu wraz z ustaleniem minimalnej, niezbędnej ilości rozpuszczalników, w taki sposób aby był to proces przyjazny dla środowiska. Ilość wykonanej pracy jest niewyobrażalnie duża, co świadczy o dużej pasji, z jaką Doktorant podszedł do tego zadania. W efekcie końcowym można stwierdzić, że te wysiłki opłaciły się, gdyż otrzymane produkty cechował duży stopień czystości. Ponieważ zastosowanie metody mechanochemicznej odnosi się to tzw. „zielonej chemii”, czytając ten fragment opracowania zastanawiałem się nad bilansem zysków i strat dla środowiska, i chociaż nie znalazłem tu takich informacji, to z satysfakcją stwierdziłem, że wiele miejsca tym rozważaniom poświęcono w publikacji oraz suplementie do publikacji. Ze względu na istotny charakter tych informacji w kontekście zastosowanej metody byłbym jednak wdzięczny za krótkie zreferowanie ich podczas obrony pracy doktorskiej.

Trzecia część badań własnych dotyczy syntezy symetrycznych i niesymetrycznych *mezo*-fluoroalkilowych bis(heteroarylowych) pochodnych metanu z morfolidów kwasów fluoroctowych, które – jak się okazuje – mogą pełnić rolę stabilnych, łatwo dostępnych i tanich zamaskowanych form aldehydów fluoroctowych. W wyniku przeprowadzonych działań optymalizacyjnych Panu mgr inż. Czerwińskiemu udało się otrzymać wiele symetrycznych bis(indolowych) oraz bis(pirolowych) fluoroalkilowych pochodnych metanu z dobrymi wydajnościami, przy czym cenna była obserwacja, że wydajności zależą od stopnia nukleofilowości pierścieni heterocyklicznych. Doktorant zaproponował również ciekawe rozwiązanie w syntezie niesymetrycznych pochodnych, co z reguły jest dużym wyzwaniem. Swoją propozycję oparł na strategii wstępnej funkcjonalizacji, sterowaniu przebiegiem procesu za pomocą

zmiany temperatury oraz doborze odpowiedniego stosunku użytych odczynników nukleofilowych. Ostatecznie produkty niesymetryczne zostały otrzymane z dużą selektywnością i wydajnością. Na zakończenie tej części projektu, bazując na doświadczeniu zdobytym w opisanych badaniach, Pan mgr inż. Czerwiński zainspirowany pozytywnymi wynikami syntezy bis(pirolowych) pochodnych opracował również syntezę barwnika typu BODIPY oraz unikalnego bloku budulcowego – bispirolometanu posiadającego trzy różne fragmenty fluoroalkilowe. Podobnie jak w poprzednich częściach rozprawy, również tutaj opisane wyniki robią duże wrażenie. Propozycje syntez są ciekawe, ich opracowanie wykonane jest bardzo profesjonalnie, a ilość uzyskanego materiału doświadczalnego i mnogość płynących z tych badań informacji jest imponująca.

W podsumowaniu mogę zatem jednoznacznie stwierdzić, że cel pracy doktorskiej został w pełni osiągnięty, wszystkie oceniane i komentowane przeze mnie badania zaprezentowane w dysertacji są wykonane na bardzo wysokim poziomie naukowym. Należy podkreślić, że każda docelowa opracowana procedura syntezy była poprzedzona szeroko zakrojoną optymalizacją warunków reakcji, zbadaniem zakresu jej stosowania, a także pokazaniem jej możliwości aplikacyjnych, w wyniku czego Doktorant otrzymał, oczyścił i zanalizował bardzo dużą grupę związków organicznych. Wszystko to dowodzi dużego zaangażowania Autora dysertacji w badania, jego ponadprzeciętnej pracowitości oraz biegłości w syntezie organicznej, a także znakomitym przygotowaniu teoretycznym niezbędnym w planowaniu badań, i dużej samodzielności podczas realizacji eksperymentów.

Uważam, że oceniana praca doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia wszystkie wymogi zwyczajowe stawiane rozprawom doktorskim, a także wymogi formalne 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 Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Pana mgr. inż. Pawła Czerwińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na bardzo wysoki poziom badań oraz wysoką rangę czasopism, w których opublikowano wyniki, a także z powodu kluczowego wkładu, jaki wniósł w te badania Pan mgr inż. Paweł Czerwiński, przyczyniając się tym samym do rozszerzenia wiedzy w obszarze reduktywnego funkcjonalizowania ugrupowania amidowego, będącym istotnym zagadnieniem w dyscyplinie nauk chemicznych, wnioskuję o wyróżnienie dysertacji.

