



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni

Łódź, 4 kwietnia 2023 r.

Wydział Chemiczny

Politechnika Łódzka

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. inż. Pawła Czerwińskiego
pt. „Reduktywna funkcjonalizacja grupy karbonylowej w amidach fluoroalkilowych”
wykonanej pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Bartłomieja Furmana**

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pana mgr. inż. Pawła Czerwińskiego jest pismo Pana prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego, Zastępcy Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk ds. naukowych w Warszawie z dnia 6 marca 2023 r.

Podstawę otrzymanej do recenzji pracy doktorskiej Pana mgr. inż. Pawła Czerwińskiego stanowi monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem Autora. Obejmuje on trzy oryginalne artykuły naukowe oraz jeden przeglądowy opublikowane w latach 2019-2022 w prestiżowych czasopismach chemicznych o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF_{2022} = 26.906$. Na podkreślenie zasługuje wyróżnienie jednej z prac opublikowanej w *Chemical Communications* ilustracją na okładce tego czasopisma. Ponadto wyniki prowadzonych badań Doktorant wielokrotnie prezentował zarówno na konferencjach krajowych jak i międzynarodowych w postaci komunikatów ustnych i posterowych. Badania przeprowadzone przez Pana mgr. inż. Czerwińskiego są częścią szeroko zakrojonych prac z powodzeniem prowadzonych w zespole Promotora rozprawy Pana prof. Bartłomieja Furmana, które skupiają się m. in. wokół zagadnienia chemoselektywnych transformacji grup amidowych z udziałem odczynników nukleofilowych. Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki (dwa granty przyznane Kandydatowi, realizowane w ramach programów „Preludium” i „Etiuda”), a także przez rodzimy Instytut.

Pracę doktorską mgr inż. Pawła Czerwińskiego przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Dysertacja naukowa liczy 124 strony, składa się z dziesięciu części wśród których do najważniejszych należą: liczący 40 stron wstęp literaturowy, omówienie wyników badań własnych (zawierające się na 25 stronach) oraz spis literatury cytowanej. Obejmuje on 161 starannie dobranych pozycji odnoszących się do aktualnych artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką. Ten fragment rozprawy został przygotowany bardzo starannie i praktycznie nie zawiera błędów edytorskich. Całość pracy uzupełniają kopie oryginalnych publikacji stanowiące oddzielny rozdział Dysertacji, podsumowanie badań, streszczenia w języku polskim i angielskim, podsumowanie dorobku publikacyjnego i konferencyjnego Doktoranta, wykaz skrótów stosowanych w rozprawie, a także źródła finansowania prowadzonych badań oraz oświadczenia współautorów. Analiza ich treści potwierdza wiodący wkład mgr. inż. Czerwińskiego w powstałą pracę, również w warstwie koncepcyjnej.

Z przyjemnością stwierdzam, że praca została napisana bardzo dobrym, prostym i zrozumiałym językiem, a tabele i schematy są bardzo przejrzyste i czytelne. Dysertację otwiera fragment opisujący jej cel i główne założenia, które dotyczą opracowania warunków redukcji amidów fluoroalkilowych do imin i następnie wykorzystanie ich w reakcjach z odczynnikami nukleofilowymi. Postawione przez Pana mgr. Czerwińskiego cele badawcze są ambitne i naukowo uzasadnione, pokrewne podejścia są nieliczne, a ich ograniczenia są konsekwencją niskiej dostępności aldehydów zawierających podstawniki fluoroalkilowe.

Część literaturowa została poświęcona omówieniu właściwości atomu fluoru i cząstek organicznych go zawierających, w szczególności tych biologicznie aktywnych, co jest niezwykle interesującym zagadnieniem z punktu widzenia chemii medycznej. Doktorant zdefiniował znane w literaturze metody wprowadzania atomu fluoru do cząsteczek organicznych. Może się to odbyć na dwa sposoby: 1) na drodze fluorowania bądź fluoroalkilowania lub 2) przy wykorzystaniu gotowych fluorowanych bloków budulcowych. Drugi obszerny fragment części literaturowej dotyczył reduktywnej funkcjonalizacji amidów. Autor wykazał, że ugrupowanie amidowe może zostać sfunkcjonalizowane, bądź

to w wyniku addycji do grupy karbonylowej odczynników nukleofilowych i następczej eliminacji ugrupowania aminowego, albo poprzez selektywne rozerwanie wiązania węgiel-azot. Są to związki najmniej reaktywne z pochodnych kwasów karboksylowych, ponieważ utworzona w reakcji substytucji nukleofilowej amina jest słabą grupą opuszczającą. Doktorant w zwięzły sposób opisał metody reduktywnej funkcjonalizacji amidów, z wykorzystaniem wodorków metali, w tym wodorku sodu oraz układów opartych na metalach przejściowych. Dużo uwagi poświęcił wykorzystywanemu w swoich badaniach odczynnikowi Schwartza (chloridobis(η^5 -cyklopentadienylo)hydrydocyrkonu), ale nie pominął przy tym istotnych katalizatorów irydowych i molibdenowych. Ta część pracy została napisana w sposób przejrzysty, niemniej jednak Autor nie ustrzegł się użycia określeń żargonowych do których zaliczam wykorzystanie słowa „karbonyl” jako synonimu grupy karbonylowej (strona 54).

Część poświęcona dyskusji wyników badań została podzielona na trzy podrozdziały odnoszące się do publikacji, stanowiących monotematyczny cykl prac Doktoranta. Pierwszy fragment dotyczył reduktywnej funkcjonalizacji amidów fluoroalkilowych, Autor przeprowadził modelową reakcję pomiędzy 2,2,2-trifluoro-*N*-fenyloacetamidem oraz indolem w obecności odczynnika Schwartza dzięki czemu otrzymał docelowy produkt z 58% wydajnością. Dalsze badania pozwoliły na dobór optymalnych warunków prowadzenia reakcji, poprzez sprawdzenie względnych ilości reagentów, czasu i temperatury procesu, a także ilości użytego kwasu trifluorooctowego wykorzystywanego w procesie rozpadu tworzącego się cyklicznego związku cyrkonu. Dysponując zoptymalizowanymi warunkami reakcji, Doktorant sprawdził zakres stosowalności opracowanego podejścia. W tym celu przetestował różne amidy arylove, a następnie alkilowe w reakcji z indolem. W dalszej kolejności zbadał różnorodne odczynniki nukleofilowe. Autor wykazał m. in. użyteczność odczynników metaloorganicznych w funkcjonalizacji amidów fluoroalkilowych, uzyskując docelowe produkty w dobrych wydajnościach. Opracowane podejście Doktorant następnie wykorzystał w syntezie bioizosterów dostępnych komercyjnie leków.

Kolejny projekt zrealizowany w ramach pracy doktorskiej Pana mgr. Czerwińskiego dotyczył mechanochemicznej reduktywnej funkcjonalizacji fluorowanych amidów.

Zainteresowanie Doktoranta tym podejściem syntetycznym wynikało z wielu korzyści jakie oferuje mechanochemia powodowanych przyspieszeniem złożonych reakcji chemicznych, bez konieczności stosowania wysokich temperatur czy szkodliwych rozpuszczalników organicznych. Takie podejście do syntezy organicznej wpisuje się w założenia „zielonej chemii” i spełnia wymagania zrównoważonego rozwoju. Jako modelowe reagenty wybrano 2,2,2-trifluoro-*N*-fenyloetyloacetamid oraz indol, a reakcję prowadzono w obecności kwasu borowego zamiast trifluorooctowego w młynie planetarnym z wykorzystaniem siarczanu (VI) sodu jako wypełnienia. Wstępne badania polegały na optymalizacji procesu, a do parametrów, które Doktorant zmieniał należały: odczynnik redukujący, rodzaj wypełnienia, typ kwasowego reagenta oraz rozpuszczalnik. Pan mgr Czerwiński zrealizował również wybrane eksperymenty kontrolne. Kluczowe okazało się opracowanie dogodnego procesu oczyszczania otrzymanego produktu z użyciem chromatografii jonowymiennej. Zmiana młyna planetarnego na horyzontalny skutkowałą wzrostem wydajności procesu z 78% do 88%. Doktorant wykazał, że opracowane podejście można wykorzystać do funkcjonalizacji amidów alkilowych, a ich odpowiedniki aromatyczne okazały się niereaktywne w zaproponowanym podejściu mechanochemicznym.

Ostatni projekt realizowany w ramach doktoratu Pana Czerwińskiego dotyczył wykorzystania amidów jako syntetycznych równoważników aldehydów fluoroalkilowych. W trakcie pracy nad pierwszym projektem Doktorant zaobserwował, że w warunkach reakcji tworzy się bisindolometan. Związek ten może zostać otrzymany wieloma metodami, niemniej jednak podejście zaproponowane przez Kandydata daje dostęp do szerokiej gamy fluorowanych nośników. Ponownie w pierwszym etapie badań przeprowadzone zostały badania optymalizacyjne, które prowadziły do otrzymania docelowego produktu z wydajnością 89%. Następnie Doktorant zbadał zakres stosowalności opracowanego podejścia i udowodnił, że wydajność procesu spada wraz z obniżeniem nukleofilowego charakteru użytego substratu. W trakcie badań wykazano, że mogą zostać otrzymane zarówno symetryczne jak i niesymetryczne *mezo*-fluoroalkilowane bis(heteroarylo)metany w warunkach procedury *one-pot* prowadząc reakcję w podwyższonej temperaturze. Ostatni

fragment dotyczył wykorzystania otrzymanych układów jako użytecznych bloków budulcowych w syntezie pochodnych porfiryny oraz barwników BODIPY. Jednak wykorzystanie trifluorometylowanego bispirolometanu czy jego pochodnej zawierającej podstawniki metylowe w pierścieniu pirolu nie przyniosło pożądanego rezultatu w postaci trifluorometylowego analogu BODIPY. Dopiero użycie do reakcji *mezo*-toluilo bispirolometanu pozwoliło na otrzymanie docelowej pochodnej, którą następnie utleniono i poddano kompleksowaniu za pomocą eteratu trójfluorku boru uzyskując pożądaną α -sfunkcjonalizowany BODIPY.

Zadaniem recenzenta jest sprawiedliwie ocenić pracę, którą dostał do recenzji dlatego też poza zaletami pragnę również zwrócić uwagę na drobne niedociągnięcia, na które natknęłam się podczas lektury dysertacji:

1. na Schemacie 17B przedstawiono dietylosilan podczas gdy w tekście rozprawy mowa jest o difenylosilanie (strona 60) - poproszę o komentarz w tej sprawie;
2. na niektórych Schematach została zachowana oryginalna angielska pisownia wybranych wyrazów np. bioisoster, toluene, desired product (Schematy 18, 19, 22);
3. Proszę o komentarz w jaki sposób liczona była wydajność przedstawionej na Schemacie 26 sekwencji reakcji, gdzie w drugim etapie użyto jedynie 0.2 ekwiw. odczynnika alkilującego **179**.
4. w pracy zastosowano podwójne cytowania (na dole strony i na końcu każdego rozdziału) – o ile taki zabieg jest wygodny dla czytelnika (może bowiem na bieżąco sprawdzać cytowane prace, a następnie zbiorczo porównać wszystkie odnośniki) nie powinien być stosowany w pracach o charakterze naukowym.

Wymienione powyżej uwagi mają charakter formalny lub polemiczny i nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę przygotowanej rozprawy doktorskiej. Podsumowując pragnę stwierdzić, że cel pracy został całkowicie zrealizowany. Recenzowaną rozprawę wyróżnia nowatorska tematyka badawcza, a także bardzo wysoki poziom zrealizowanych badań.

Dlatego też stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia bez zastrzeżeń wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez właściwą ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym i zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Pana mgr. inż. Pawła Czerwińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom prowadzonych badań, ich opublikowanie w prestiżowych czasopismach naukowych o bardzo wysokim współczynniku oddziaływania, a także niezwykłą skuteczność w pozyskiwaniu finansowania na prowadzone prace, wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr. inż. Pawła Czerwińskiego.

Anna Albrecht

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. uczelni