



Warszawa, 14 grudnia 2021

### Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Mateusza Werłosa

*Fotodekarboksylacyjne podejście do związków fluorowanych o znaczeniu biologicznym*

Praca wykonana w firmie Selvita S.A.

pod opieką dr. Przemysława Zawadzkiego

Promotor: dr hab. Aleksandra Pałasz

Przedstawiona do recenzji rozprawa została przygotowana na mocy porozumienia dwóch ośrodków badawczych – firmy Selvita oraz Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach koncepcji doktoratu wdrożeniowego. Pan mgr Mateusz Werłos prowadził badania wdrożeniowe w laboratoriach firmy Selvita pod opieką dra Przemysława Zawadzkiego, a praca doktorska została przygotowana pod mentorską opieką pani dr hab. Aleksandry Pałasz. Temat pracy doktorskiej jest interesującym problemem naukowym, wpisującym się we współczesne nurty metodologii syntezy organicznej. Jak sam Autor pisze we wstępie, tematem badań było *opracowanie nowej metody syntezy związków organicznych zawierających atomy fluoru*. Lektura rozprawy pozwala sprecyzować temat badań jako dekarboksylacyjne alkirowanie geminalnych difluoroalkenów w warunkach katalizy fotoredoks. Ten temat został ukryty przez Doktoranta pod tytułem *Fotodekarboksylacyjne podejście do związków fluorowanych o znaczeniu biologicznym*. Domyślam się, że takie sformułowanie tytułu miało na celu podkreślenie walorów marketingowych badań, ale z punktu widzenia precyzyjnego określenia naukowego celu i wyznaczenia zakresu prac opisanych w rozprawie nie jest uzasadnione. Po tej jedynej krytycznej uwadze do ocenianej rozprawy mogę przystąpić do oceny interesującej zawartości naukowej pracy Doktoranta.

Opracowanie nowych metod syntezy związków zawierających atomy fluoru jest motywowane szerokim wykorzystaniem związków fluoroorganicznych w chemii medycznej. Jak zostało wspomniane we *Wstępie* rozprawy, ponad 20% sprzedawanych leków zawiera przynajmniej jeden atom fluoru. Oczywistym jest więc przypuszczenie, że wśród badanych kandydatów na środki lecznicze, odsetek związków fluorowanych jest znacznie wyższy. Stąd też wynika konieczność poszukiwania nowych metod wprowadzania atomów fluoru do cząsteczek związków organicznych. W rozpoczynającej rozprawę *Części literaturowej* Doktorant prawidłowo uzasadnia wybór tej tematyki badawczej i przedstawia znaczenie związków fluoru w chemii medycznej oraz skrótowo wprowadza czytelnika w jego przyczyny (wpływ fluoru na metabolizm, lipofilowość związków, konformację etc.). W dalszej części tego rozdziału, na około 20 stronach, opisał Autor metody syntezy związków fluorowanych z zastosowaniem czynników fluorujących oraz poprzez



wprowadzanie fragmentów fluoroalkilowych. Rozdział kończy przedstawienie metod syntezy oraz cech reaktywności difluoroolefin. Przygotowany opis stanu wiedzy jest bardzo syntetyczny i zarysowuje tylko ważne dla tematu kierunki badań znane z literatury. Autor nie starał się omówić całej literatury, która jest niezwykle obszerna, co uważam za dobry pomysł w przypadku balansowania pomiędzy pracą naukową i tematem wdrożeniowym. Tak przygotowany wstęp teoretyczny pozwala zauważyć biegłość Autora w poruszaniu się po dyskutowanej tematyce, a czytelnik rozprawy jest prawidłowo wprowadzony w opisane dalej zagadnienia. W dalszej części, na kilku stronach, przedstawiony jest obecny rozwój koncepcji zastosowania fotokatalizy w syntezie organicznej, w szczególności użycia pochodnych *N*-(acyloksy)ftalimidu jako źródła rodników alkilowych oraz metody bezpośredniego wprowadzania atomów fluoru opracowane przez zespoły MacMillana i Rittera. Wszystkie poruszone tematy pozwalają czytelnikowi rozpocząć lekturę rozdziału zatytułowanego *Badania Własne* (strona 67).

Jak już zostało wspomniane, tematyka badań doktoranta dotyczyła opracowania metod fotodekarboksylacyjnego alkilowania geminalnych difluoroolefin. Koncepcja zakładała syntezę tych ostatnich w wielu strukturalnych wariantach oraz ich sprzężanie z pierścieniem piperydyny pochodzącym z drugiego substratu – estru *N*-(acyloksy)ftalimidu. Modelowymi związkami do optymalizacji procesu były 4-(2,2-difluoroetenyl)-1,1'-bifenyl (**3.14**) oraz stosowany najczęściej w literaturze ester **3.17**. Związek ten otrzymuje się w reakcji tosylowania kwasu izonipekotynowego, zwanej przez Doktoranta reakcją tozylowania. Ta, słowotwórczo odważna, nazwa reakcji pojawia się czasem w materiałach Wydziału Chemii UJ, więc należy docenić próbę podtrzymania tradycji. Otrzymane związki **3.14** i **3.17** posłużyły do wzorowej optymalizacji fotoindukowanej syntezy podstawionych difluoroalkoholi. Po wybraniu najlepszego fotokatalizatora, a właściwie dwóch fotokatalizatorów irydowych oraz warunków reakcji, możliwe było rozszerzenie metodologii na syntezę wielu difluoroalkoholi ze strukturalnie różnorodnych estrów (14 przykładów, Tabela 3.50, strona 85) i difluoroolefin (15 związków, Tabela 3.51, strona 88). Posiadając zoptymalizowaną metodę oraz grupę substratów, zaplanował Doktorant eksperymenty krzyżowego sprzężania, których efektem było wykazanie użyteczności tej drogi syntezy  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkoholi. Wyniki zebrane w Tabelach 3.53 i 3.54 na stronach 91 i 93, pokazują zakres stosowalności proponowanej metody. W pełni zgadzam się ze stwierdzeniem Autora: *wyniki pokazują, że opracowana metoda hydroksyalkilowania geminalnych difluoroolefin może być z powodzeniem stosowana w syntezie  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkoholi*. W rozprawie zabrakło jednak oceny jej użyteczności w syntezie związków naturalnych. Mimo, że opracowana metodologia stanowi interesujące narzędzie sprzężania difluoroalkenów z różnorodnymi grupami alkilowymi bez eliminowania atomu fluoru, to jej efektywność powinna być tematem dalszych starań. Zanotowane wydajności są bardzo dobre (70%, przykład 3.19, Tabela 3.53) bądź dobre (57-65% pięć przykładów w Tabeli 3.53). Należy jednak zauważyć, że Doktorant podaje wydajności określone metodą NMR, jak sądzę na podstawie pomiaru widm mieszaniny reakcyjnej. Podane dla porównania w tabeli wydajności wyizolowanych związków są wyraźnie niższe. Z punktu widzenia idei doktoratu wdrożeniowego te ostatnie wartości powinny być dyskutowane w ocenie osiągnięcia i liczyć na krytyczną samoocenę dokonań pod tym względem w czasie obrony pracy doktorskiej.

Zaprezentowane przez Doktoranta eleganckie badania mechanizmu reakcji hydroksyalkilowania nie budzą zastrzeżeń, a przedstawiony na Schemacie 3.64 zapis przebiegu reakcji jest przekonujący.



Bardzo ciekawe jest przedstawienie zależności wydajności reakcji syntezy związku **3.14** i czasu reakcji od rodzaju zastosowanego fotoreaktora. Przegląd stosowanych na rynku reaktorów jest cenny z uwagi na możliwość wdrożenia metody. Wszelkoności metodologii dowodzą przedstawione próby syntezy  $\alpha,\alpha$ -difluoroketonu (**3.29**), *N*-acetyloaminy (**3.20**) oraz dwóch  $\beta,\beta$ -difluoroeterów **3.30**. Wszystkie zaprezentowane eksperymenty są przemyślane, oparte na doniesieniach literaturowych i dobrze wykonane.

Oceniając przygotowanie rozprawy, muszę zacząć od wyjaśnienia, że Doktorant w opisie nie używa zwrotów w 1. osobie, a stosuje wyrażenia takie jak „pracę należało rozpocząć”, „otrzymano 2 gramy związku”, „udało się opracować” itp. W moim przekonaniu napisanie rozdziału w pierwszej osobie nadaje indywidualny styl rozprawie doktorskiej, ale to oczywiście sprawa wyboru Autora i Mentorki. Opis eksperymentów w *Części doświadczalnej* jest prawidłowy i wyczerpujący. Zdecydowanie brakuje w tej części informacji czy otrzymane związki są znane (odnośnik literaturowy), czy nowe, na co powinna wskazywać obecność analizy elementarnej, lub wysokorozdzielczej spektrometrii mas. Zastanawiający jest też brak widm  $^{13}\text{C}$  NMR, nawet w przypadku gdy publikowane są widma  $^{19}\text{F}$  NMR. Gdy już jednak pojawiają się widma węglowe, to podane są z nieprawidłową dokładnością do dwóch miejsc po przecinku. Chciałbym jednak podkreślić, że o ile opublikowanie tych danych w formie manuskryptu wymagałoby dodatkowej pracy, to zaprezentowany materiał potwierdza struktury związków, poprawność danych i sformułowane na podstawie eksperymentów wnioski.

Ważniejszym niedopatrzeniem jest brak informacji na temat publikacji opisanych w pracy wyników. Mając na uwadze wdrożeniowy charakter badań wystarczające jest powołanie się na opatentowane badania, co też nie zostało wspomniane w dysertacji. Doktorant w korespondencji przesłał do mnie informację o dwóch patentach:

1/ Werłos, M; Kachkovksyi, G.; Graczyk, P.; Zawadzki, P. *Sposób fotoindukowanej syntezy  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkoholi* 2020, P.433251;

2/ Werłos, M; Kachkovksyi, G. *Sposób łagodnego wprowadzania ugrupowania trifluorometylowego* 2021, P.43669;

oraz jednym doniesieniu konferencyjnym:

Werłos, M.; Kachkovksyi, G.; Cieślak, M.; Zawadzki, P.; Photomediated Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Difluoroalcohols. International Symposium on Synthesis and Catalysis 2021, Evora, Portugal, September 2021. Te dane oczywiście wypełniają ustawowe oczekiwania względem rozpraw doktorskich.

Podsumowując, uważam, że zaprezentowane badania wpisują się w obszar niezwykle modnego obecnie zastosowania katalizy fotoredoks do syntezy biologicznie aktywnych pochodnych związków fluoroorganicznych. Wyniki mogą zostać opublikowane w dobrych czasopismach naukowych oraz mają szansę, po dalszej optymalizacji, na wykorzystanie aplikacyjne. Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymogi właściwej ustawy<sup>1</sup> i jest przykładem prawidłowo zrealizowanego doktoratu wdrożeniowego. Tym samym wnoszę o dopuszczenie magistra Mateusza Werłosa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

<sup>1</sup> Ustawa Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.)