

prof. dr hab. Jacek Ścianowski
Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Toruń, 31 sierpnia, 2022r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej pt. „*Fosforoorganiczne pochodne chiralnych azyrydyn – synteza i badanie aktywności katalitycznej w wybranych transformacjach asymetrycznych*” wykonana zgodnie z uchwałą Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne z dnia 29 czerwca 2022 roku. Praca była realizowana pod kierunkiem promotora dr hab. Michała Rachwalskiego, prof. UŁ w Zakładzie Katalizy i Syntezy Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego i przedstawiona jako monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej składa się z cyklu czterech publikacji o charakterze eksperymentalnym. Artykuły naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2019-2022, w renomowanym czasopiśmie *Catalysts* wydawnictwa MDPI, posiadającego współczynnik oddziaływania Impact Factor (IF = 4,146) i znajdującego się na liście A Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (100 pkt. MEiN). Sumaryczny IF dla recenzowanych prac to 16,584, co daje 400 punktów MEiN i świadczy o bardzo dobrym poziomie recenzowanej pracy. W pracy zostały zamieszczone również materiały doświadczalne nieopublikowane, dotyczące dodatkowych aplikacji badanych związków i ich właściwości biologicznych. Do publikacji został załączony 41 stronicowy komentarz składający się ze wstępu, omówienia wyników badań własnych z podziałem na poszczególne prace i wniosków końcowych. W nadesłanych materiałach znajdują się również streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów oraz dane osobowe o doktorantce. Z załączonych informacji wynika, iż doktorantka w swoim

dorobku naukowym jest dodatkowo współautorem jednej pracy przeglądowej w *Symmetry* i rozdziału przeglądowego w *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV* wydawnictwa Elsevier. Była stypendystką i wykonawcą w grantie NCN Opus 11 i stypendystką w ramach grantu InterChemMed. Wyniki badań prezentowała na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym w formie 9 komunikatów ustnych i 8 posterów. Do pracy dołączone zostały kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów, z których wynika, iż doktorantka miała wiodącą rolę w prowadzonych eksperymentach, ustalaniu struktury otrzymanych związków i przygotowywaniu danych do publikacji. Na uwagę zasługuje fakt, iż jest pierwszym autorem we wszystkich przedstawionych do oceny pracach.

Celem badań zaprezentowanych w ramach pracy doktorskiej była synteza nowych katalizatorów, enancjomerycznie czystych fosforoorganicznych pochodnych azyrydyn (fosfin i tlenków fosfin) i ich aplikacje w syntezach stereoselektywnych. Tematyka ta to szerszy nurt badań prowadzonych przez dr hab. Michała Rachwałskiego, prof. UŁ nad syntezą i wykorzystaniem optycznie czynnych pochodnych azyrydyn w syntezie asymetrycznej. Podjęta tematyka jest aktualna. Poszukiwanie nowych efektywnie działających katalizatorów prowadzących do syntezy produktów enancjomerycznie czystych jest istotnie z uwagi na ich potencjalne zastosowanie w przemyśle chemicznym, farmakologicznym i spożywczym. Zaproponowane do badań pochodne fosforoorganiczne są interesujące również z uwagi na ich potencjalne znaczenie biologiczne.

Badania doświadczalne doktorantka zaprezentowała w formie czterech opublikowanych prac, jednej pracy w przygotowaniu do druku i badań biologicznych dotyczących aktywności przeciwbakteryjnej i przecinowotworowej wybranych pochodnych fosforoorganicznych. Głównym celem badań było wykorzystanie wcześniej opisanych i nowych pochodnych fosforoorganicznych zawierających fragment chiralnej azyrydiny w wybranych reakcjach katalitycznych.

Pierwsza praca polegała na syntezie znanych tlenków fosfin i wykorzystaniu ich do asymetrycznej reakcji Mannicha. Modelową reakcję przeprowadzono stosując *p*-anizydyne, *p*-nitrobenzaldehyd i hydroksyaceton. Zbadano wpływ struktury katalizatora i jego stereochemię na enancjoselekcję badanej reakcji. Wykazano, że pierścień azyrydiny istotnie wpływa na stereochemiczny przebieg reakcji. Wyselekcjonowano najlepszy katalizator i zbadano efektywność katalizatora z różnymi pochodnymi benzaldehydu. Produkty powstawały z bardzo dobrymi wydajnościami, nadmiarami enancjomerycznymi (82-91% *ee*) i diastereometrycznymi

(20:1). Wykazano, że podstawniki w pierścieniu benzaldehydowym nie mają wpływu na enancjoselekcję reakcji. Zaproponowano model stanu przejściowego badanej reakcji.

Druga praca to wykorzystanie optycznie czynnych fosfin do reakcji alkilowania Friedla-Craftsa. Fosfiny otrzymano w wyniku redukcji odpowiednich tlenków fosfin. Wstępnie badano modelową reakcję pochodnych indolu i *trans*- β -nitrostyrenu wobec triflanu miedzi i trietyloaminy. Wykazano, że najlepszy katalizator z grupą izopropylową w pierścieniu azyrydynowym katalizuje reakcję z 84% *ee*. Modyfikując reakcję poprzez dodatek triflanu cynku, triflimidu czy pochodnej binaftyli nie uzyskano polepszenia enancjoselekcji reakcji. Zakres stosowalności katalizatora przebadano na serii indoli podstawionych w pierścieniu benzenowym. Otrzymano produkty z nadmiarami 80-92% *ee*. Przedyskutowano model stanu przejściowego badanej reakcji.

Trzecia praca to aplikacje fosfin i fosfinoimin otrzymanych w wyniku reakcji fosfin z bromkiem cynku i 2-(difenylfosfino)benzaldehydem do asymetrycznych reakcji Simmonsa-Smitha i addycji dietylocynku do aldehydów. Po optymalizacji warunków reakcji wykazano, że najlepszym katalizatorem, również w przypadku tych reakcji, jest pochodna fosfinowa z grupą izopropylową. Reakcje cyklopropanowania prowadzono na różnych pochodnych alkoholu cynamyłowego. Produkty otrzymano z nadmiarami 82-98% *ee*. Wykazano, że stereochemia wiązania podwójnego może mieć wpływ na nadmiar enancjomeryczny produktu. Zaobserwowano spadek *ee* z 82 do 40% biorąc do reakcji alkohol *Z*-cynamonowy zamiast *E*-cynamonowego. Podobnie wysokie nadmiary zostały otrzymane dla reakcji addycji dietylocynku do aldehydów.

Czwarta praca to aplikacja katalizatorów fosfinowych jako organokatalizatorów do asymetrycznej reakcji Mority-Baylisa-Hillmana. Po optymalizacji warunków reakcji okazało się ponownie, że katalizator z grupą izopropylową dawał produkty z największą indukcją asymetryczną. Dla reakcji z metylowinyloketonem i aromatycznymi aldehydami nadmiary enancjomeryczne sięgały 98% *ee*. Brak produktu zaobserwowano dla reakcji, w której aldehyd posiadał podstawnik elektrodonorowy.

Jako materiał uzupełniający przedstawionych do recenzji publikacji doktorantka dołączyła do omówienia wyników dane odnośnie wykorzystania badanych katalizatorów do reakcji Rauhuta-Curriera. Dla pochodnych *p*-chinonu w reakcji wewnątrzcząsteczkowej nadmiary enancjomeryczne wynosiły od 87-94%. Szkoda, że zaprezentowany materiał nie został opublikowany i nie zostały zaprezentowane dane doświadczalne dla tych reakcji. Podobnie zostały również zamieszczone ciekawe dane odnośnie badań biologicznych

fosforoorganicznych pochodnych azyrydyn. We współpracy z pracownikami z Katedry Mikrobiologii Molekularnej Wydziału Biologii UŁ przebadana została aktywność przeciwbakteryjna i przeciwnowotworowa. Wykazano, że badane pochodne mają potencjalne znaczenie jako związki cytotoksyczne dla komórek raka szyjki macicy (HeLa ATTC CCL-2) i komórek gruczolaka endometrium (Ishikawa: ECACC 990420).

Po zapoznaniu się z przedłożonymi pracami stwierdzam, że cele pracy zostały w pełni zrealizowane. Do istotnych elementów nowości pracy należy zaliczyć fakt, iż:

- a) badane pochodne okazały się być bardzo efektywnymi katalizatorami w szeregu typach reakcji asymetrycznych,
- b) udało się opracować jeden uniwersalny katalizator efektywnie katalizujący szereg reakcji asymetrycznych,
- c) ustalono, że na stereochemiczny wynik reakcji ma głównie wpływ centrum stereogeniczne azyrydyny.

Do prac eksperymentalnych został dołączony 41 stronicowy komentarz. Pierwsza część to wstęp dotyczący tematyki badawczej. Na 12 stronach doktorantka zaprezentowała podstawowe informacje dotyczące otrzymywania optycznie czystych enancjomerów, np. rozdział enancjomerów poprzez diastereomeryczne sole, kinetyczny i dynamiczny kinetyczny rozdział, wykorzystanie pomocników chiralnych i reakcje katalizowane chiralnymi reagentami w tym organokatalizatorami. Podkreśliła również różne właściwości czystych enancjomerów. W kolejnej części zaprezentowała wyniki opublikowanych prac i materiały nieopublikowane w tym dotyczące badań biologicznych związków fosforoorganicznych. Tę część kończą jednostronicowe wnioski końcowe. Omówienie zaopatrzone zostało w 73 pozycje cytowanej literatury umieszczone w przypisach. Komentarz w mojej opinii napisany jest poprawnie. Nie udało się uniknąć jednakże pewnych drobnych błędów np. językowych: str 14 „procedura rozdziału enancjomerów poprzez kompleksowanie jest szczególnie użyteczna dla związków zawierające inne grupy funkcyjne...”, str. 29 „Podstawniki obecne w pierścieniu aromatycznym benzaldehydu nie ma wpływu na wydajność...”. Na schemacie 5 i w opisie schematu tryptofan ma dwie różne nazwy L- i (S)-. Brak jest w tekście Schematu 10, a pojawia się on jako rysunek. Na Rysunku 6 powinny być podane wydajności aby można je porównać z danymi literaturowymi. Na schemacie 19 nad strzałką błędnie podane są numery fosfin zamiast 24-44 powinno być 24-31 i 41-44. W tabeli 14 doktorantka podaje wydajność i *ee* dla związku 75, natomiast w tekście poniżej pisze, że związek ten nie powstaje.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić wkład doktorantki w badania syntezą i aplikacjami katalizatorów fosforoorganicznych pochodnych chiralnych azyrydyn w różnych syntezach asymetrycznych. Badane katalizatory i typy reakcji, w których je wykorzystano charakteryzowały się wysoką indukcją asymetryczną. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej spełnia w pełni wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” [Dz. U. 2018 poz. 1668]. W związku z tym, wnoszę o dopuszczenie mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie jej stopnia doktora nauk chemicznych w dyscyplinie chemia. Wniosuję również o wyróżnienie recenzowanej pracy. Stosowny formularz wniosku o wyróżnieniu rozprawy doktorskiej został przesłany.


prof. dr hab. Jacek Ścianowski