

Prof. dr hab. Piotr Kiełbasiński
Dział Chemii Organicznej
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk
ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź
Tel: (42) 680 32 13; kom.: 693 577 940; Fax.: (42) 680 32 61
E-mail: piokiel@cbmm.lodz.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej

zatytułowanej

Fosforoorganiczne pochodne chiralnych azyrydyn – synteza i badanie aktywności katalitycznej w wybranych transformacjach asymetrycznych

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej została wykonana w Zakładzie Katalizy i Syntezy Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Michała Rachwalskiego, prof. UŁ. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę są częścią szeroko zakrojonych prac prowadzonych w zespole prof. Rachwalskiego, dotyczących enancjoselektywnych syntez związków organicznych przy zastosowaniu różnorodnych chiralnych ligandów/katalizatorów heteroorganicznych.

Recenzowana dysertacja różni się w formie od tradycyjnych tym, że zasadniczą jej część stanowią, wymienione na wstępie pracy i załączone w postaci kopii, cztery publikacje wieloautorskie, w których Doktorantka ma swój udział i, co ważne, we wszystkich jest pierwszą autorką (co nie jest tu bez znaczenia). Publikacjom tym towarzyszą: „Wstęp dotyczący tematyki badawczej” połączony z pokazaniem zamierzeń oraz „Omówienie wyników badań własnych”. Całość uzupełniają „Streszczenie w języku polskim”, „Streszczenie w języku angielskim”, „Wnioski końcowe”, „Literatura”, „Dane osobowe” Autorki, Jej pozostałe osiągnięcia oraz „Oświadczenia współautorów” dotyczące ich udziału w poszczególnych artykułach. Taka formuła rozprawy doktorskiej jest coraz bardziej popularna. Chociaż nie należy ona do moich ulubionych, gdyż uważam, że utrudnia doktorantowi możliwość wykazania się umiejętnością samodzielnej, logicznej i całościowej prezentacji wyników, to jednak eleganckie i wyczerpujące omówienie każdej publikacji (o czym później) poważnie osłabia moje krytyczne podejście. Ponadto, taka formuła nieco ułatwia pracę recenzentowi, ponieważ publikacje, które ukazały się drukiem, musiały już

zostać wcześniej ocenione przez niezależnych ekspertów, a ich walory docenione. Oczywiście nie zwalnia to recenzenta z obowiązku merytorycznej oceny całej pracy.

Dwunastostronicowy „Wstęp dotyczący tematyki badawczej”, potraktowany tu jest jako przegląd literatury, ściśle związanej z tematyką dysertacji. Autorka rozpoczyna go od omówienia metod syntezy związków nieracemicznych, w tym klasycznego rozdziału mieszanin racemicznych poprzez tworzenie układów diastereomerycznych, podejścia „chiral pool”, kinetycznego rozdziału mieszanin racemicznych i związanej z nim deracemizacji oraz syntezy asymetrycznej ze związków prochiralnych z zastosowaniem chiralnych katalizatorów. Towarzyszy im umiarkowana liczba arbitralnie wybranych przykładów literaturowych. W dalszej części Autorka skupia się na syntezie asymetrycznej realizowanej zarówno przy zastosowaniu kompleksów metali z chiralnymi ligandami jak i, niezawierających metali, katalizatorów organicznych. Ta metoda jest szeroko stosowana w syntezie organicznej, a liczbę prac jej dotyczących można liczyć w dziesiątkach tysięcy. Z oczywistych względów Autorka musiała się ograniczyć do bardzo umiarkowanej liczby cytowanych prac. Bliżej zajęła się katalizatorami fosforoorganicznymi, chociaż i tych wymieniła tylko kilkanaście spośród tysięcy opisanych w literaturze. Nie mam specjalnych zastrzeżeń do tego rozdziału, chociaż uważam, że cały przegląd jest nieco powierzchowny. Niemniej jednak zawarty w ostatnim zdaniu zamiar podjęcia się przez Autorkę syntezy i sprawdzenia właściwości katalitycznych nowo otrzymanych enancjomerycznych związków fosforoorganicznych wydaje się w pełni uzasadniony.

Liczące w sumie dwadzieścia osiem stron „Omówienie wyników badań własnych” ułatwia zorientowanie się w tematyce dysertacji i stanowi przewodnik po załączonych publikacjach. Analizując wyniki badań własnych Autorki chciałbym podkreślić, że jestem pod wrażeniem dużej liczby przeprowadzonych przez Nią eksperymentów. Jak już wspomniałem, są one zawarte w czterech oryginalnych publikacjach zamieszczonych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym i w jednej przygotowywanej do druku oraz streszczone we wzmiankowanym powyżej dobrze i jasno napisanym „Omówieniu wyników.”

Zakres przeprowadzonych badań był bardzo szeroki. Wyniki są na tyle zróżnicowane, że trudno byłoby je choćby skrótowo podsumować. Nie taki jest zresztą cel recenzji; tym bardziej, że Autorka bardzo zwięźle opisała to we własnych „Wnioskach końcowych”. Ograniczę się więc tylko do hasłowego wymienienia osiągnięć, które uważam za godne podkreślenia.

I tak, pierwsza publikacja opisuje opracowanie syntezy szeregu tlenków fosfin zawierających w swej strukturze wbudowane w różny sposób fragmenty azirydyn. Ich

zastosowanie w enancjoselektywnej reakcji Mannicha okazało się bardzo skuteczne, prowadząc do produktów z wydajnością do 91 %, stosunkiem diastereomerów 20:1 i nadmiarami enancjomerycznymi do 96 %. Ważna była obserwacja, że najskuteczniejszymi okazały się katalizatory zawierające wolną grupę aminową w azirydynie, co Autorka tłumaczy tworzeniem wiązań wodorowych stabilizujących enolan pochodzący z hydroksyacetonu. Co więcej, kluczową okazała się obecność atomu tlenu grupy fosforylowej, gdyż pozbawione go analogiczne fosfiny nie prowadziły do oczekiwanych produktów.

Druga publikacja, w której Autorka zastosowała jako katalizatory nowo otrzymane azirydino-fosfinowe ligandy w kompleksie z dwuwartościową miedzią w asymetrycznej reakcji Friedela-Craftsa indoli z *trans*- β -nitrostyrenami prezentuje również bardzo dobre wyniki: wydajności produktów do 88 %, nadmiar enancjomeryczny do 92%.

Trzecia publikacja opisuje asymetryczną reakcję cyklopropanowania Simmons-Smitha, w której najlepsze wyniki uzyskane zostały przy zastosowaniu tych samych azirydino-fosfin (oraz dodatkowo azirydino-fosfinoimin) jako ligandów dając produkty z wydajnością do 93 %, stosunkiem diastereomerów 10:1 i nadmiarami enancjomerycznymi do 98 %. Podobne znakomite wyniki otrzymała Autorka w reakcji dietylocynku z aldehydami.

W czwartej publikacji zastosowała Autorka azirydino-fosfiny jako katalizatory organiczne (w pracy: „organokatalizatory”, co niektórzy puryści językowi uważają za wyrażenie niewłaściwe dla języka polskiego) w asymetrycznej reakcji Mority-Baylisa-Hillmana. Również w tym przypadku, wyniki były bardzo dobre – produkty tworzyły się z wydajnością do 96 % i o nadmiarach enancjomerycznych do 98%.

Ciekawą obserwacją w trzech powyższych przypadkach było stwierdzenie bardzo niskiej lub żadnej aktywności fosforylowych analogów powyższych ligandów/katalizatorów fosfinowych (w przeciwieństwie do sytuacji opisanej w publikacji pierwszej). Świadczy to o tym, że obecność wolnej fosfiny bądź grupy fosforylowej ma kluczowe znaczenie w zależności od katalizowanej reakcji i ich oddziaływań z określonymi substratami.

I wreszcie, taką samą zależność obserwowała Autorka w prezentowanej jako „publikacja w przygotowaniu” piątej pracy poświęconej reakcji Rauhuta-Curriera. Również w tym przypadku wyniki tej, skądinąd niezwyklej i bardzo specyficznej, reakcji są bardzo dobre. Jedyne moje zastrzeżenie wynika stąd że, w przeciwieństwie do poprzednich czterech prac, których szczegółom można się dokładnie przyjrzeć w odpowiednich publikacjach, w tej pracy pozostaje nam tylko oprzeć się na ogólnym omówieniu, bez możliwości zapoznania się

zarówno z detalami jak i częścią eksperymentalną. Zastanawiam się, czy Autorka nie powinna była dołączyć pierwotnej wersji („draftu”) tej pracy, co rozwiązałyby ten problem?

Osobnym rozdziałem pracy było ”Badanie aktywności biologicznej chiralnych fosforoorganicznych pochodnych azirydyn” Uzasadnieniem dla tych badań był fakt, iż znane są podobne związki stosowane w medycynie, a takie podejście jest obecnie szeroko stosowane dla przesiewowego sprawdzania możliwości znalezienia nowych leków. Ten fragment badań przeprowadzony był w Katedrze Mikrobiologii Molekularnej Wydziału Biologii UŁ. Choć sprawdzane wybrane nowe związki wykazywały znikomą aktywność bakteriostatyczną, to Autorka uznała, że z kolei ich cytotoksyczność stwarza nadzieję na możliwość dalszych badań w tym kierunku.

Pracę uzupełnia rozdział ”Literatura cytowana” liczący 72 odnośniki stanowiące podstawę „Wstępu dotyczącego tematyki badawczej.” Nie oceniam tutaj części doświadczalnej pracy, ponieważ wszystkie eksperymenty opisane zostały w załączonych publikacjach i jako takie podlegały z pewnością surowemu osądowi recenzentów czasopism.

Biorąc pod uwagę uzyskane przez Doktorantkę wyniki, należy podkreślić ich oryginalność i wartość merytoryczną, czego dowodem może być fakt, iż część z nich stała się przedmiotem czterech publikacji zamieszczonych w znaczących czasopismach z listy filadelfijskiej (sumaryczny IF = 16.584, co daje średnią 4.164, a liczba punktów „ministerialnych” 400 , co daje średnią 100 pkt. na publikację) oraz 9 ustnych i 8 plakatowych komunikatów konferencyjnych. Ponownie podkreślam fakt, że Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach. O Jej aktywności naukowej świadczą również pozostałe dwie publikacje niewchodzące w skład rozprawy.

Trzeba również dodać, że przedstawione w dysertacji rezultaty świadczą o samodzielności i dużej zręczności Autorki w wykonywaniu niełatwych prac eksperymentalnych z wymagającymi substratami i reagentami oraz o dobrym opanowaniu metod analitycznych. Pozytywnie ocenić należy również stronę edytorsko-redakcyjną rozprawy oraz logiczną, jasną i przedstawioną w sposób maksymalnie skondensowany(!) prezentację materiału. Praca jest napisana dobrą polszczyzną, ze szczególną dbałością o prawidłowe stosowanie nazw i wyrażeń chemicznych, co zasługuje na szczególne podkreślenie w kontekście zanikających umiejętności pisania w języku ojczystym.

Korzystając z przywileju recenzenta, pozwolę sobie jednak na dwa komentarze i dwie uwagi dotyczące badań własnych Autorki.

1. Nowo zsyntetyzowane chiralne katalizatory/ligandy fosforoorganiczne zawierają wyłącznie stereogeniczne atomy węgla. Czy Autorka próbowała lub planuje próbować

syntezy analogów zawierających również dodatkowo lub wyłącznie stereogeniczny atom fosforu?

2. Pozwalam sobie zauważyć, że w recenzji uparcie używam pisowni „azirydyna”, a nie „azyrydyna”. Opieram się na wydanym przez Polskie Towarzystwo Chemiczne tłumaczeniu *”Nomenklatura Związków Organicznych Rekomendacje IUPAC i Nazwy Preferowane 2013”* i zawartych tam zaleceniach. Oto cytaty dotyczący dyskutowanego nazewnictwa: **str. 141: P-22.2.2.1.5.1 Rdzeń ‘iryryna’ (‘yryryna’) jest używany zamiast ‘iren’ dla pierścieni zawierających tylko heteroatomy azotu; w innych przypadkach jest stosowany rdzeń ‘iren’.** Przykłady: ***1H-azyryryna*** (PIN) ***oksiren*** (PIN) ***oksaziren*** (PIN); **P-22.2.2.1.5.2 Rdzenie ‘iryrydyna’, ‘etyrydyna’ i ‘olidyryna’ używane są wtedy gdy w pierścieniu występuje atom azotu; w innych przypadkach używa się rdzenia ‘an’.** Ponieważ jednak, jak widać, i tu są pewne różnice (iryrydyna, iryryna vs yryryna), pozostawiam to jako punkt dyskusyjny.
3. Pragnę zwrócić uwagę, że czasopismo *Catalysts*, w którym Doktorantka zamieściła wszystkie swoje publikacje, nie stosuje numerów stron, a tylko numery artykułów; błędne są więc dane na str. 7 i 9.
4. Na str. 46 Autorka stwierdza, że „nie otrzymano produktu (...) **75**”, podczas gdy jest on uwidoczniony pod l.p. 5 w Tabeli 14.

W podsumowaniu stwierdzam, że oceniana praca wnosi istotny wkład w rozwój metod syntezy aziryrynowych pochodnych fosforoorganicznych, będących spodziewanymi chiralnymi katalizatorami bądź ligandami. Zapowiadane przez Doktorantkę we wstępie założenia i zamiary dotyczące zarówno syntez szeregu nowych związków jak i zbadania ich aktywności katalitycznych w wybranych reakcjach syntezy asymetrycznej zostały w pełni i dużym powodzeniem zrealizowane. Wyniki zostały opublikowane w czterech wieloautorskich artykułach, a oświadczenia pozostałych współautorów publikacji wskazują na decydujący lub co najmniej poważny udział Doktorantki w ich przygotowaniu. Uzyskane wyniki oraz sposób ich interpretacji i prezentacji dowodzą dużej wiedzy Autorki w dziedzinie syntezy organicznej. Przedstawione w recenzji drobne uwagi krytyczne, mające głównie charakter polemiczny, nie wpływają na ogólną wysoką ocenę rozprawy.

W związku z powyższym uważam, że recenzowana praca doktorska spełnia wszelkie wymagania i formalne warunki stawiane tego typu rozprawom, określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” Dz. U. z 2021r. , (z późniejszymi zmianami) i niniejszym występuję z wnioskiem do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do

Spraw Stopni Naukowych w Dyscyplinie Nauki Chemiczne o dopuszczenie Pani mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 18 lipca 2022

