

---

Wydział Farmaceutyczny  
Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej  
Zakład Chemii Bioorganicznej  
**prof. dr hab. Dorota Gabriela Piotrowska**

---

Łódź 5 września 2022

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej zatytułowanej  
„Fosforoorganiczne pochodne chiralnych azyrydyn – synteza i badania aktywności  
katalitycznej w wybranych transformacjach asymetrycznych” przedstawiona  
Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki  
chemiczne w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Michała Rachwałskiego, prof. UŁ, którego zainteresowania naukowe koncentrują się wokół syntezy asymetrycznej z wykorzystaniem chiralnych katalizatorów i ligandów. Praca doktorska mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej jest logiczną i twórczą kontynuacją badań realizowanych z sukcesem w zespole Promotora. Podjęcie przed Doktorantką badań opisanych w dysertacji uważam za cenne i uzasadnione potrzebą poszukiwania nowych, skutecznych katalizatorów w wybranych transformacjach asymetrycznych.

Przedstawiona do oceny rozprawa została przygotowana w formie komentarza do cyklu 4 współautorskich prac opublikowanych w latach 2019–2022 oraz jednej pracy, która w chwili składania dokumentacji przed Doktorantką znajdowała się w końcowej fazie przygotowań manuskryptu do redakcji. Opis wyników prac własnych Doktorantka poprzedziła krótkim wstępem dotyczącym tematyki badawczej, w którym opisano dostępne sposoby otrzymywania enancjomerów, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji katalizowanych związkami fosforoorganicznymi. W kolejnych podrozdziałach opisano wyniki prac własnych zmierzających do oceny aktywności katalitycznej azyrydynlofosfonianów i ligandów fosfinoiminowych w wybranych reakcjach asymetrycznych tj.: reakcji Mannicha, stereoróżnicującej reakcji alkilowania Friedla-Craftsa, reakcji Simmonsa-Smitha, reakcji Mority-Baylisa-Hillmana oraz reakcji Rauhuta-Curriera. Niezależnie od badań aktywności katalitycznej, wybrane azyrydyn sfunkcjonalizowane ugrupowaniem fosfonowym albo fosfinoilowym poddano ocenie biologicznej, w tym aktywności bakteriostatycznej i cytotoksycznej.

Opis badań własnych uzupełniono załączonymi publikacjami dokumentującymi uzyskane wyniki oraz oświadczeniami współautorów, w których jednoznacznie określony został ich udział w poszczególnych pracach. We wszystkich współautorskich pracach stanowiących podstawę dysertacji

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej  
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 33  
e-mail: dorota.piotrowska@umed.lodz.pl  
www.umed.pl



Doktorantka jest pierwszym autorem, co pokazuje Jej wiodący wkład w ich powstanie. Oceniając wyniki uzyskane przez mgr Buchcic-Szychowską należy podkreślić, że 4 prace zostały już opublikowane w czasopiśmie *Catalysts* i merytorycznie ocenione przez niezależnych recenzentów. Jako recenzentka rozprawy doktorskiej mam zatem za zadanie ocenić tematykę i zakres przedstawionych badań, a w swojej recenzji skoncentruję się przede wszystkim na merytorycznej ocenie autoreferatu, który jest autorskim opracowaniem przygotowanym przez Doktorantkę.

Poszczególne etapy prac badawczych zaplanowane zostały logicznie i racjonalnie, mimo że w pracy samo określenie celu i zakresu badań potraktowano bardzo ogólnikowo ograniczając się do zasygnalizowania ich w rozdziale zatytułowanym *Streszczenie...* Wyniki przeprowadzonych prac eksperymentalnych opisane zostały w kolejnych podrozdziałach, których treści korelują z kolejnymi publikacjami współautorstwa mgr Buchcic-Szychowskiej. W swojej pracy Doktorantka zbadała efektywność zarówno znanych ligandów, otrzymanych wcześniej w zespole, jak również nowo zsyntezowanych przez siebie pochodnych azyrydyn, jako katalizatorów w wybranych reakcjach asymetrycznych. Każdy z podrozdziałów rozpoczęto uzasadnieniem wyboru odpowiedniej transformacji asymetrycznej do badań z użyciem katalizatorów azyrydynowych, co dobrze świadczy o przygotowaniu merytorycznym Doktorantki.

W pierwszej kolejności zbadano aktywność katalityczną wybranych katalizatorów azyrydynowych w modelowej asymetrycznej reakcji Mannicha z udziałem hydroksyacetonu, *p*-anizydyny i wybranych aldehydów aromatycznych. Wykazano wyższą efektywność katalityczną związków **1–4**, w których ugrupowanie (2-difenylofosforylo)fenylowe połączone jest bezpośrednio z azyrydynowym atomem azotu (związki **1–4**), w porównaniu z analogicznymi układami katalitycznymi, w których wspomniane fragmenty strukturalne oddzielone są mostkiem metylenowym (związki **5–8**). Najważniejszym osiągnięciem tej części projektu było niewątpliwie otrzymanie nowych katalizatorów azyrydynowych niezawierających podstawnika na atomie azotu (związki **9 i 10**) i zastosowanie ich w reakcji Mannicha. Doktorantka postuluje, że wysokie nadmiary enancjomeryczne (*ee*) uzyskane po zastosowaniu wspomnianych katalizatorów **9 i 10** są wynikiem „*łatwiejszego dostępu reszty aminowej do tworzenia wiązań wodorowych stabilizujących enolan powstający z hydroksyacetonu, co tworzy stan przejściowy o takiej konfiguracji, która faworyzuje atak iminy ze strony Si*”. Szkoda, że Doktorantka nie przedstawiła tego na odpowiednim rysunku stanu przejściowego pokazującym preferencyjny atak od strony *si*.

Seria otrzymanych przez Doktorantkę ligandów azyrydynylofosfinowych została zastosowana z powodzeniem w reakcji Friedla-Craftsa pochodnych indolu i *trans*- $\beta$ -nitrostyrenu, prowadzonej w obecności triflattu miedzi(I). Również i w tym przypadku wyższe wydajności i nadmiary enancjomeryczne uzyskano stosując ligandy, w których podstawnik fosfinoarylowy połączony jest bezpośrednio z pierścieniem azyrydynowym (związki **24–27**). Próba zastąpienia triflattu miedzi(I)

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej  
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 33  
e-mail: dorota.piotrowska@umed.lodz.pl  
www.umed.pl



triflatem cynku, która według założeń Doktorantki miała skutkować dodatkową stabilizacją stanu przejściowego, nie przyniosła oczekiwanych efektów. Wykazano, że centrum stereogeniczne w pierścieniu azyrydynowym ma decydujący wpływ na stereochemiczny przebieg reakcji. Niestety w *autoreferacie* nie odniesiono się do przeanalizowania modelu stanu przejściowego uzasadniającego obserwowany stereochemiczny przebieg reakcji. Po wyselekcjonowaniu najaktywniejszego liganda (związek **25** w *Autoreferacie*) rozszerzono zakres prac o podstawione pochodne substratów tj. indolu i nitrostyrenu.

Kontynuując prace eksperymentalne mgr Buchcic-Szychowska zajęła się badaniem aktywności katalitycznej wybranych pochodnych azyrydyn w stereoróżnicujących reakcjach odbywających się w obecności jonów cynku tj. asymetrycznego cyklopropanowania Simmonsa-Smitha oraz addycji dietylocynku do odpowiednich aldehydów. Ciekawym rozwiązaniem zaproponowanym przez Doktorantkę było poszerzenie biblioteki użytych do tej pory ligandów azyrydynowych o pochodne fosfinoiminowe (związki oznaczone w pracy jako **41–44**), które otrzymano w dwuetapowej sekwencji reakcji obejmującej selektywne otwarcie pierścienia azyrydynowego w obecności bromku cynku, a następnie reakcji utworzonej aminoazyrydiny z 2-(difenylfosfino)benzaldehydem. W obu reakcjach testowych odpowiednie produkty z najwyższymi nadmiarami enancjomerycznymi uzyskano stosując ligandy **24–27**.

Zachęcona uzyskanymi wynikami Doktoranta skierowała swoją uwagę na możliwość zastosowania pochodnych azyrydyn jako katalizatorów w asymetrycznej reakcji Mority-Baylisa-Hillmana. Produkty reakcji MBH są użyteczne nie tylko z punktu widzenia samej chemii organicznej, ale również chemii medycznej i farmacji, bowiem dzięki obecności odpowiednich grup funkcyjnych stanowią prekursorzy w syntezie wielu związków biologicznie aktywnych. Jako modelową, wybrano reakcję pomiędzy *p*-nitrobenzaldehydu z ketonem metylo-winylowym. Ligand **25** wyselekcjonowany został jako najbardziej aktywny katalizator (ee 98%), a następnie podjęto zadanie optymalizacji warunków reakcji poprzez ustalenie koniecznej ilości katalizatora oraz temperatury reakcji (20 mol% katalizatora oraz 25°C). Mimo że uzyskane wyniki ocenić należy jako bardzo dobre (produkt reakcji uzyskano z wydajnością 96% i ee 98%), to pojawia się pytanie dlaczego nie podjęto prób dalszej optymalizacji i uzyskania jeszcze wyższych nadmiarów enancjomerycznych? W dalszym rozwinięciu tej części prac zbadano aktywność katalityczną wyselekcjonowanego liganda **25** w reakcjach MBH różnych aldehydów aromatycznych z akrylanem metylu. W podsumowaniu tej części prac Doktorantka słusznie postuluje, że obecność podstawnika elektronodonorowego w aldehydzie benzoesowym utrudnia wiązanie cząsteczki katalizatora z substratem co skutkuje powstaniem jedynie śladowych ilości produktu. Jednocześnie uzyskane wyniki pokazują możliwość rozszerzenia aplikacyjności liganda **25**.

Ostatnim fragmentem badań wieńczącym prace syntetyczne Doktorantki, nieopublikowanym w chwili składania dokumentacji w przewodzie doktorskim, było zaproponowanie użycia azyrydynofosfin **24–31** oraz tlenku **2** w modelowej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Rauhuta-Curriera odpowiednich

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej  
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 33  
e-mail: dorota.piotrowska@umed.lodz.pl  
www.umed.pl

pochodnych *p*-chinonu otrzymanych z aldehydu salicylowego. Ponownie, najaktywniejszym katalizatorem spośród użytych azyrydynofosfin okazał się związek **25**. Produkty cyklizacji uzyskano z dobrymi wydajnościami (82–95%) oraz nadmiarami enancjomerycznymi (*ee* 80–97%). Doktorantka podkreśla, że nie udało jej się otrzymać produktu cyklizacji odpowiedniej pochodnej z podstawnikiem dietyloaminowym (schemat 26), choć ten wniosek nie jest zgodny z danymi podanymi w tabeli 14 na stronie 46, w której dla tego przekształcenia podano wydajność 88% oraz *ee* 87%.

Doktorantka zwróciła uwagę na właściwości przeciwnowotworowe związków z grupy pochodnych azyrydynowych co skłoniło ją do zbadania aktywności cytotoksycznej, a także bakteriobójczej pochodnych azyrydynofosfinowych i fosfinoliowych stosowanych przez nią w pracach syntetycznych. Do badań biologicznych wyselekcjonowano związki **1–4**, **9** oraz **24–27**. Badane związki nie wykazywały znaczącej aktywności bakteriobójczej wobec użytych szczepów bakterii. Oceniono aktywność cytotoksyczną wobec linii komórek nowotworowych L929, HeLa i Ishikawa. Wykazano, że najaktywniejsze spośród badanych azyrydyn są związki z układem fosfinoliowym (pochodne **1–4**).

Podsumowując część autoreferatów przygotowaną przez mgr Aleksandrę Buchcic-Szychowską należy podkreślić, że została ona napisana poprawnym językiem, choć Doktorantce nie udało się uniknąć kilku pomyłek, nieprecyzyjnych sformułowań, o których wspominam jedynie z obowiązku recenzenta:

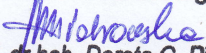
- str. 30, 31 i 53 – triflat miedzi(I) i triflat cynku, a nie „*triflan miedzi (I)*” czy „*triflan cynku*”
- str. 31 – podstawnik połączony z pierścieniem azyrydynowym w ligandach **24–27** to fosfinoaryl, a lepiej fosfinofenyl, ale nie „*reszta arylofosfinowa*”
- Doktorantka kilkakrotnie użyła bardzo ogólnych stwierdzeń dotyczących wydajności/enancjoselektywności zamiast odnieść się do konkretnych wartości, np. na str. 36 „... *wartości te są bardzo dobre. Fosfinoiminy 41-44 katalizują reakcję cyklopropanowania z całkiem zadawalającymi wynikami, jednak nie tak dobrymi, jak związki 24-31.*”
- str. 42 – dość niezręczne jest również określenie „*zmaksymalizowanie wyników reakcji MBH*”
- str 53 – Doktorantka we „*Wnioskach końcowych*” stwierdza, że wykazana została wysoka efektywność chiralnych azyrydynylofosfin „... *w katalizowaniu asymetrycznej reakcji alkilowania Friedla-Craftsa w połączeniu z triflanem cynku*”, podczas gdy w podrozdziale opisującym wyniki badań nad asymetrycznym alkilowaniem Friedla-Craftsa (str. 32) wykazano, że zastąpienie triflatu miedzi(I) triflatem cynku skutkuje powstaniem produktu o niskiej czystości enancjomerycznej (*ee* 56%).



Powyższe uwagi dotyczą drobnych uchybień/błędów edytorskich i nie wpływają na pozytywną ocenę merytoryczną rozprawy. Należy podkreślić, że mgr Buchcic-Szychowska logicznie zaplanowała kolejne etapy prac eksperymentalnych, analizowała uzyskane wyniki. Mgr Buchcic-Szychowska wykazała, że potrafi nie tylko twórczo modyfikować i badać zakres zastosowań opracowanych w zespole katalizatorów, ale również potrafi projektować i syntetyzować nowe związki jako potencjalne katalizatory z zamiarem użycia ich w reakcjach stereoróżnicujących. Na wysoką ocenę zasługuje szeroki zakres prowadzonych prac eksperymentalnych, różnorodność otrzymanych związków organicznych, które Doktorantka zsyntezowała i scharakteryzowała wykorzystując dostępne techniki analityczne, właściwe dla uprawianej tematyki.

Mgr Aleksandra Buchcic-Szychowska jest młodym naukowcem, który legitymuje się bardzo dobrym dorobkiem naukowym (4 prace doświadczalne, 1 praca przeglądowa i współautorstwo rozdziału w monografii, opublikowane w latach 2019–2022 o sumarycznym IF = 19,524). Jako wykonawca brała udział w realizacji projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. W swoim dorobku posiada również 17 komunikatów i posterów.

**Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Aleksandry Buchcic-Szychowskiej spełnia wymagania ustawowe (*Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce; Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późniejszymi zmianami*). Wnoszę zatem do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

KIEROWNIK  
Zakładu Chemii Bioorganicznej  
  
prof. dr hab. Dorota G. Piotrowska