

---

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

---

Łódź 4 września 2018

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Zuzanny Wujkowskiej zatytułowanej**

**„Chiralne układy azaheteroorganiczne – synteza i zastosowanie w reakcjach stereoróżnicujących” przedstawionej Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego 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 Rachwalskiego, prof. nadzw. UŁ, który specjalizuje się w syntezie heterocyklicznych ligandów oraz ich zastosowaniu w organokatalizie. Tematyka realizowana przez mgr Zuzannę Wujkowską w ramach pracy doktorskiej jest kontynuacją prac prowadzonych od wielu lat w zespole i obejmuje badanie użyteczności znanych i nowo zsyntetyzowanych ligandów heterocyklicznych jako katalizatorów w wybranych reakcjach stereoróżnicujących.

Przedstawiona do oceny rozprawa przygotowana została w formie komentarza do spójnego tematycznie cyklu 6 współautorskich prac opublikowanych w latach 2015–2018 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. Opisano dostępne sposoby otrzymywania enancjomerów, przy czym skoncentrowano się głównie na rozdziałach mieszanin racemicznych.

Przedstawiony do oceny materiał przygotowano starannie. Opis badań własnych uzupełniają załączone publikacje dokumentujące uzyskane wyniki oraz oświadczenia współautorów, w których jednoznacznie określili oni swój udział w poszczególnych pracach. Oceniając wyniki uzyskane przez mgr Wujkowską należy podkreślić, że 6 prac jej współautorstwa zostało już opublikowanych w czasopiśmie z tzw. listy filadelfijskiej i merytorycznie ocenionych przez niezależnych recenzentów. Jako recenzentka rozprawy doktorskiej mam 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.

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

Cel i zakres pracy zostały zdefiniowane w sposób przejrzysty, a poszczególne cele badawcze zaplanowano logicznie i racjonalnie. Wyniki przeprowadzonych prac eksperymentalnych opisane zostały w kolejnych podrozdziałach, tak aby treści w nich opisane korelowały z kolejnymi publikacjami współautorstwa mgr Wujkowskiej. Takie ułożenie jest logiczne tym bardziej, że podejmowane w kolejnych rozdziałach/publikacjach badania planowano w oparciu o uzyskiwane wyniki.

W swojej pracy pani mgr Zuzanna Wujkowska zamierzała zbadać efektywność znanych ligandów, otrzymanych wcześniej w zespole, jako katalizatorów w wybranych reakcjach asymetrycznych. W dalszym rozwinięciu Doktorantka, w oparciu o uzyskane wyniki, zamierzała również otrzymać nowe katalizatory, a następnie wykorzystać je w reakcjach stereoróżnicujących.

W pierwszej kolejności sprawdzono efektywność ligandów „trójząbkowych”, zawierających funkcję hydroksylową, sulfinyłową oraz odpowiednie ugrupowanie aminowe w reakcji asymetrycznego azirydynowania. Wybór do badań ligandów **1c** i **1d** z ugrupowaniem 1-(1'-naftylo)etyloaminowym Doktorantka uzasadnia zamiarem „*zbadań oddziaływania dwóch stereogenicznych centrów, które znajdują się na atomie siarki grupy sulfinyłowej oraz atomie węgla w ugrupowaniu aminowym*” natomiast związek **1a**, pochodną z pierścieniem azirydynowym, wybrano ze względu na bardzo wysoką aktywność katalityczną obserwowaną w badanych wcześniej w zespole reakcjach. Takie uzasadnienie jest oczywiście racjonalne, choć Doktorantka nie rozważa w tym miejscu wpływu centrum stereogenicznego w pierścieniu azirydynowym w związku **1a**. Zasadnym jest zatem pytanie o przebieg modelowej reakcji azirydynowania w obecności analogicznego liganda o przeciwnej konfiguracji absolutnej na atomie węgla w azirydynie. Wykazano, że modelowa reakcja azirydynowania (*E*)-heks-2-enalu przebiegała z najwyższymi enacjo- i diastereoselektywnościami, gdy jako liganda użyto związku **1d** [pochodna z ugrupowaniem (*R*)-1-(1'-naftylo)etyloaminowym]. Pochodna ta została zastosowana z powodzeniem również w modelowych reakcjach z sześcioma innymi aldehydami, w tym 3 alifatycznymi i 3 aromatycznymi, a odpowiednie produkty otrzymano z bardzo dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi (e.e. 87–92%). Podsumowując tę część badań Doktorantka zauważyła, że centrum stereogeniczne zlokalizowane na atomie węgla w ugrupowaniu aminowym ma decydujący wpływ na stereochemiczny przebieg reakcji. W świetle uzyskanych wyników wniosek ten jest poprawny, choć warto byłoby również zastosować w badanej reakcji odpowiednie ligandy pochodne niechiralnych amin, tj. benzyloaminy i (naftalen-1-ylo)metyloaminy, celem ostatecznej weryfikacji pomijalnego wpływu centrum stereogenicznego

na atomie siarki. Alternatywnie można by pomyśleć o skonstruowaniu analogicznego ligandu poprzez zamianę chiralnej funkcji sulfinyłowej ugrupowaniem sulfonowym.

Kontynuując prace eksperymentalne mgr Wujkowska zajęła się badaniem asymetrycznej addycji Michaela dietylocynku do enonów tj. chalkonu i cykloheks-2-en-1-onu w obecności chiralnych ligandów, pochodnych azirydyn oraz Ni(acac)<sub>2</sub> jako katalizatora. Tym razem do badań wybrano ligandy (związki oznaczone w pracy jako **8a-8f** oraz **9a-9c**), które wykazywały wysoką efektywność w asymetrycznej addycji dietylo- i fenyloetylocynku do aldehydów. Wszystkie z użytych ligandów katalizują badane reakcje i prowadzą do utworzenia odpowiednich produktów z dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (e.e. 80–91%). Najwyższe wydajności i nadmiary enancjomeryczne uzyskano prowadząc reakcje w obecności związku **8d** i **8f**. Równolegle wykazano, że reakcje prowadzone bez katalizatora niklowego przebiegają z niższymi wydajnościami, a tworzące się produkty mają niższe czystości enancjomeryczne. Próby zastąpienia Ni(acac)<sub>2</sub> innymi katalizatorami metaloorganicznymi nie przyniosły oczekiwanych efektów. W podsumowaniu tej części pracy Doktorantka wykazała, że zarówno chiralne azirydynoalkohole **8** jak i azirydynoetery **9** są efektywnymi katalizatorami w enancjoselektywnej reakcji Michaela dietylocynku do badanych enonów.

W dalszym rozwinięciu prac chiralne azirydynoalkohole **14a-14e** jak i azirydynoetery **15a-15c** użyte zostały w asymetrycznej reakcji aldolowej acetonu z 4-nitrobenzaldehydem. Wszystkie z użytych ligandów efektywnie katalizują modelową reakcję prowadząc do utworzenia produktu z dobrymi wydajnościami (44-60%) i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (e.e. 88–93%). Wykazano, że aktywność katalityczna azirydynoalkoholi **14a-14e** jest porównywalna do zastosowanych azirydynoeterów **15a-15c**. Doktorantka postuluje, że pochodne azirydynowe **14** i **15** z użytą jako katalizator solą cynku tworzą układ działający jako kwas Lewisa. W podjętych badaniach modelową reakcję aldolową ograniczono do pochodnych benzaldehydu.

Zachęcona uzyskanymi wynikami Doktorantka skierowała swoją uwagę na możliwość zastosowania chiralnych azirydynoalkoholi jako katalizatorów w reakcji asymetrycznego aryłowania prowadzącego do powstania odpowiednich diarylometanoli. Synteza tych ostatnich jest bowiem szczególnie ważna nie tylko z punktu widzenia samej chemii organicznej ale również z chemii medycznej i farmacji, są one bowiem prekursorami w syntezie wielu związków biologicznie aktywnych. Jako modelowe, wybrano reakcje benzaldehydu z *m*-jodoanizolem albo *p*-jodobenzoesanem metylu. Przetestowano katalityczny wpływ 12 azirydynoalkoholi o zróżnicowanej budowie chemicznej (związki oznaczone w pracy jako **16a-16d** oraz **17-24**).

Wykazano, że azirydnoalkohole **16b-16d**, pochodne kwasu (*S*)-migdałowego efektywnie katalizują badane reakcje (ee 86-91%), podczas gdy zastosowanie związków **17-24**, pochodnych L- i D-seryny prowadzi do utworzenia produktu reakcji jedynie z umiarkowanymi czystościami enancjomerycznymi (ee 29-49%) i dużo niższymi wydajnościami (27-45%). Na podstawie analizy uzyskanych wyników Doktorantka słusznie wnioskuje o decydującym wpływie konfiguracji absolutnej w pierścieniu azirydynowym katalizatora na stereochemiczny przebieg reakcji. Związki **16a-16d** oraz **18-24** przetestowano również w reakcji asymetrycznej addycji arylocynku, generowanego *in-situ* z kwasu fenylboronowego i dietylocynku, do aldehydu *p*-toluilowego. Doktorantka zauważyła, że zastosowanie katalizatorów **16**, efektywnych w reakcji asymetrycznego arylowania pochodnych jodobenzenu dietylocynkiem, tym razem prowadzi do powstania produktów z niskimi czystościami enancjomerycznym (ee. 17-29%). Najefektywniejsze tym razem okazały się katalizatory **22-24**, pochodne alkoholi trzeciorzędowych, których użycie prowadzi do utworzenia produktów addycji arylocynku do aldehydu *p*-toluilowego z ee 90%. Podsumowując tę część prac Doktorantka wnioskuje, że katalizatory **16** pochodne kwasu (*S*)-migdałowego efektywnie katalizują addycję jodków arylowych do benzaldehydu, natomiast pochodne seryny **18-24** skutecznie katalizują reakcje addycji, w których jako substratu użyto kwasu fenylboronowego.

Ciekawym wątkiem badawczym z punktu widzenia syntezy enancjoselektywnej jaki zaproponowała Doktorantka było otrzymanie nowych katalizatorów, optycznie czystych  $\beta$ -hydroksyamidów pochodnych terpenów, tj. kamfory, fenchonu i mentonu. Mgr Wujkowska zaproponowała metodę syntezy katalizatorów polegającą na prostym przekształceniu odpowiednich  $\beta$ -hydroksyalkoholi pochodnych terpenów w  $\beta$ -hydroksyamidy **44**, **46** i **48** w reakcji z wyselekcjonowanymi azirydynami. Sprawdzono efektywność tak zsyntetyzowanych katalizatorów w asymetrycznej reakcji aldolowej acetonu z 4-nitrobenzaldehydem w obecności  $Zn(OTf)_2$ . Wykazano, że katalizatory **43c**, **45c** i **47c**, pochodne zawierające fragment strukturalny (*S*)-2-izopropylazirydyny wykazują najwyższą aktywność w badanej reakcji, a spośród nich najskuteczniejszym układem katalitycznym jest pochodna **47c** zawierająca w swojej strukturze fragment mentonu.

Przetestowane wcześniej w reakcji azirydynowania "trójząbkowe" katalizatory **51a-51d** (opisywane wcześniej jako **1b-1e**) Doktorantka postanowiła zastosować również w asymetrycznej redukcji *N*-aryloketimin za pomocą trichlorosilanu. Wszystkie zastosowane ligandy **51** katalizują badaną reakcję prowadząc do utworzenia produktów z wysokimi wydajnościami (85-95%) i nadmiarami enancjomerycznym (ee 82-97%). Jak należało oczekiwać zastosowanie diastereoizomerów **51b** i **51c**, różniących się konfiguracją na atomie

węgla we fragmencie aminowym, prowadzi do utworzenia produktów o przeciwnej konfiguracji absolutnej. Tym samym wykazano, że centrum stereogeniczne na atomie węgla ugrupowania aminowego ma decydujący wpływ na konfigurację powstającego produktu, zaś centrum stereogeniczne na atomie siarki nie wpływa istotnie na czystość enancjomeryczną tworzącego się produktu.

Ostatnim fragmentem badań wieńczącym prace eksperymentalne Doktorantki było zaproponowanie nowych katalizatorów azirydynowych **56a-56d**, pochodnych zawierających fragment fosfiny. Związki **56a-56d** mgr Wujkowska otrzymała w reakcji tlenku difenyl(2-metoksyfenyl)fosfiny z solą litową odpowiedniej chiralnej azirydyny, a następnie sprawdzono ich aktywność katalityczną w asymetrycznej reakcji Michaela  $\beta$ -nitrostyrenu z propanalem. Produkty modelowej reakcji tworzyły się z wysokimi enacjo- (81-85%) i diastereoselektywnościami (50-80%), a najefektywniejszym spośród badanych katalizatorów okazał się związek **56b**, dlatego wybrano go do dalszych badań w modelowej reakcji z użyciem aldehydów alifatycznych. I tym razem wydajności reakcji przekraczały 90%, zaś enacjo- i diastereoselektywność przekraczała 80%.

Podsumowując część autoreferatową przygotowaną przez mgr Zuzannę Wujkowską należy podkreślić, że została ona napisana starannie, poprawnym językiem, choć Doktorantce nie udało się uniknąć kilku pomyłek, nieprecyzyjnych sformułowań, o których wspominam jedynie z obowiązku recenzenta:

- str. 13 – na schemacie 1 Autorka przedstawia rozdzielanie racemicznego kwasu mlekowego poprzez przekształcenie enancjomerów w diastereoizomeryczne sole (*R*)-1-fenylotetyloamoniowe. We wzorach kwasu (*R*)-mlekowego i jego soli brak jednak grupy hydroksylowej w pozycji alfa do grupy karboksylowej;
- str. 15 – „(4*S*)-1-metylo-2-oksoimidazolidyn-4-karboksylan tert-butyłu” – numerację przy deskryptorach konfiguracyjnych podajemy gdy w cząsteczce znajduje się więcej niż jedno centrum stereogeniczne;
- str. 20 – na rysunku 2 wzory katalizatorów **1a-1e**, zawierających grupę hydroksylową, sulfinyłową i odpowiednie ugrupowanie aminowe zapisano w sposób niejednoznaczny; zamiast podania wzorów poszczególnych amin (**a-e**) lepiej byłoby zapisać je jako odpowiednie reszty R;
- str. 29 i 45 – w jednolitym tekście chemicznym związek powinien mieć ten sam numer w całym tekście; użyte przez Doktorantkę katalizatory oznaczone w pracy jako **14a-14d**

to związki opisane wcześniej na str. 23 jako **8a-8d**, zaś katalizatory oznaczone w pracy jako **51a-51d** to związki opisane wcześniej na str. 20 jako **1b-1e**;

- str. 49 – błąd w numeracji odnośnika literaturowego (odnośnik 74 w tekście odpowiada pozycji 73 w spisie).

Powyższe uwagi dotyczą drobnych uchybień/błędów edytorskich i w żadnym stopniu nie wpływają na wysoka ocenę merytoryczną rozprawy. Należy podkreślić, że mgr Zuzanna Wujkowska precyzyjnie zaplanowała kolejne etapy prac eksperymentalnych, które następnie konsekwentnie realizowała. Uzyskane wyniki poddała analizie, a poczynione wnioski stały się podstawą do dalszych prac. Takie podejście do rozwiązywania problemów naukowych świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym i dojrzałości naukowej Doktorantki. Mgr Wujkowska wykazała, że potrafi nie tylko twórczo modyfikować procedury opracowane przez poprzedników badając zakres zastosowań opracowanych w zespole katalizatorów, ale również projektuje i syntetyzuje 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 otrzymała i scharakteryzowała wykazując się przy tym biegłością w posługiwaniu się dostępnymi technikami analitycznymi, właściwymi dla uprawianej tematyki.

Mgr Zuzanna Wujkowska jest młodym naukowcem, który pochwalić może się bardzo dobrym dorobkiem naukowym (6 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2015–2018 o sumarycznym IF = 14,532). Jako wykonawca brała udział w realizacji projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki. W swoim dorobku posiada również 16 komunikatów zaprezentowanych na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

**Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Zuzanny Wujkowskiej spełnia wymagania ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki; Dz.U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami Dz.U. z 2016. Poz. 882). Wnoszę zatem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoki poziom przedstawionych prac stanowiących podstawę recenzowanej rozprawy, które opublikowane zostały w prestiżowych czasopismach chemicznych wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Zuzanny Wujkowskiej.**

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