

Wydział Farmaceutyczny
Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej
dr hab. n. farm. Iwona Elżbieta Głowacka, prof. UMed

Łódź 28 października 2019

Recenzja pracy doktorskiej mgr Izabeli Szulc

pt. „*Synteza nowych ligandów pochodnych cukrów i ich wykorzystanie w reakcjach asymetrycznych*”

przedstawiona Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w Zakładzie Katalizy i Syntezy Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Anny Zawiszy, prof. UŁ, w zespole, który od lat prowadzi badania w dziedzinie chemii węglowodanów (reakcje *O*-, *N*- i *S*-glikozydowania), a także nad wykorzystaniem sacharydów w syntezie asymetrycznej (ligandy i organokatalizatory). Tematyka realizowana przez mgr Izabelę Szulc w ramach pracy doktorskiej mieści się w tym nurcie badawczym i dotyczy syntezy oraz zbadania użyteczności nowo zsyntetyzowanych ligandów cukrowych w katalizowanych związkami palladu reakcjach stereoróżnicujących.

Rozprawa ma układ powszechnie przyjęty dla prac doktorskich i jest podzielona na sześć rozdziałów: *Streszczenie rozprawy doktorskiej, Założenia i cel pracy, Część literaturowa, Omówienie wyników badań własnych, Część eksperymentalna i Literatura cytowana*. Praca poprzedzona jest wykazem skrótów użytych przez Autorkę, a ponadto zawiera spis publikacji stanowiących podstawę dysertacji wraz z wykazem doniesień konferencyjnych, otrzymanych nagród oraz udziału w projektach badawczych.

Już na wstępie pragnę podkreślić, że jako całość przedstawiona do oceny praca jest dobrze wyważoną prezentacją stanu wiedzy na temat otrzymywania oraz wykorzystania w syntezie asymetrycznej ligandów fosforowych opartych na szkielecie cukrowym.

Rozprawę rozpoczyna rozdział „*Założenia i cel pracy*”, z którego dowiadujemy się, że celem zaprojektowanych przez Doktorantkę badań było opracowanie metod syntezy nowych, chiralnych ligandów fosfino-iminowych i fosfino-aminowych pochodnych D-gluko-, D-galakto- i D-allozaminy, jak również przetestowanie możliwości enancjoróżnicujących otrzymanych ligandów w wybranych reakcjach z uwzględnieniem wpływu konfiguracji części cukrowej,

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 35
e-mail: iwona.glowacka@umed.lodz.pl
www.umed.pl

rodzaju podstawnika w pozycji C1 i C6 pierścienia cukrowego, rodzaju prekursora palladowego, rozpuszczalnika oraz temperatury.

Część literaturowa rozprawy (licząca 26 stron) stanowi rzetelne opracowanie, w którym Autorka przedstawiła stan wiedzy dotyczący metod syntezy ligandów fosforowych, takich jak: fosfiny, fosfoniany, fosforany(III), a także *P,P'*-mieszanych i bidentnych *P,S*, *P,N*, *P,O* oraz *N,S* ligandów opartych na szkielecie węglowodanowym oraz ich wykorzystaniu w reakcjach syntezy asymetrycznej prowadzonych w warunkach katalizy kompleksami metali przejściowych. Rozdział ten doskonale koreluje z podjętą tematyką badawczą, a jednocześnie potwierdza, że Doktorantka potrafi pozyskiwać niezbędne informacje i krytycznie analizować wcześniejsze prace. Ta część pracy napisana jest poprawnym językiem nie budzącym zastrzeżeń.

Rozdział „Omówienie wyników badań własnych” został opisany na kolejnych 25 stronach i stanowi najważniejszą część recenzowanej pracy, którą rozpoczyna krótkie „Wprowadzenie” wykazujące aktualność podjętej tematyki badawczej potwierdzoną danymi literaturowymi wraz z zarysem postawionego przez Doktorantkę celu badawczego.

W tym miejscu z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na drobną uwagę do zaprezentowanego opisu. W mojej ocenie w tej części pracy powinien znaleźć się wzór liganda **L10** (Rysunek 2 str. 35), którego doskonałe właściwości stereoróżnicujące Doktorantka wykazała w dalszej części pracy.

Tekst ten jest szczegółowym omówieniem prowadzonych przez Doktorantkę badań i został podzielony na dwa podrozdziały: „*Synteza ligandów L1-L9*” oraz „*Wykorzystanie ligandów L1-L9 w reakcjach asymetrycznych*”. W pierwszej części Autorka skrupulatnie opisuje poszczególne etapy syntez prowadzące do otrzymania zaprojektowanych dziewięciu, chiralnych ligandów fosfino-iminowych i fosfino-aminowych pochodnych D-gluko-, D-galakto- i D-allozaminy. Należy w tym miejscu pochwalić Doktorantkę za trafny wybór ligandów cukrowych, który pozwolił na analizę wpływu zarówno konfiguracji podstawników przy atomie węgla C-1, C-3 i C-4 części cukrowej, jak i grup ochronnych oraz dużych objętościowo podstawników w pozycjach C-1 oraz C-6 na wydajność i enancjoselektywność katalizowanych palladem asymetrycznych reakcji allilowego alkilowania (AAA) – co stanowiło jeden z celów prowadzonych badań.

Prace badawcze mgr Szulc rozpoczęła od syntezy nowych pochodnych α-D-gluko- (związki o numerach **5**, **7** i **8**), α-D-galakto- (związek **6**), α-D-allo- (związek **20**) oraz β-D-glukozaminy (związki o numerach **26** i **27**), które otrzymała w zaplanowanych sekwencjach reakcji, wykorzystując jako substrat chlorowodorek D-glukozaminy (dla związków **5**, **7**, **8** oraz **26** i **27**) i D-galaktozaminy (dla związku **6**). Tak otrzymane pochodne cukrowe w reakcji z 2-(difenylfosfino)benzaldehydem przekształciła w odpowiednie fosfino-iminowe

ligandy **L1-L7**. Ligandy **L6** i **L7** Doktorantka wykorzystała następnie w syntezie ligandów fosfino-aminowych **L8** i **L9** (pochodne β -D-glukozaminy) poprzez redukcję wiązania iminowego. Ta część pracy nie budzi większych zastrzeżeń. Jednak mam do niej kilka uwag:

Str. 28/29 – stwierdzenie „*Otrzymałą w ten sposób pochodną z wolną grupą hydroksylową w pozycji C-3 poddałam najpierw reakcji mesylowania, a następnie podstawienia grupą hydroksylową, co skutkowało odwróceniem konfiguracji na atomie węgla C-3'*” jest dużym skrótem myślowym. Szkoda, że Doktorantka nie uwzględniła roli podstawnika acetamidowego jako grupy sąsiadującej – proponowany mechanizm tego przekształcenia został opisany w *J. Org. Chem.* 2009, 74, 580-589.

Str. 29 – Doktorantka napisała: „Strukturę otrzymanego 2-acetamido-2-deoksy- α -D-allopiranozydu metylu **17** jednoznacznie potwierdziły zarejestrowane widma $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HMQC oraz COSY, które są zgodne z danymi literaturowymi”, powołując się na pracę [odnośnik 65 - Jeanloz, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2591], w której nie podano analizy spektroskopowej omawianego związku.

Podrozdział „*Wykorzystanie ligandów L1-L9 w reakcjach asymetrycznych*” poświęcony jest kolejnemu celowi badawczemu jaki postawiła sobie mgr Szulc, a mianowicie zbadaniu zdolności enancjoróżnicujących otrzymanych ligandów w modelowych reakcjach asymetrycznej substytucji allilowej katalizowanej kompleksami palladu oraz stereoselektywnej reakcji addycji dietylocynku do chalkonu katalizowanej jonami miedzi(II). Skrupulatnie realizując cele badawcze mgr Szulc przystąpiła do zoptymalizowania warunków modelowej reakcji octanu *trans*-1,3-difenylopropen-2-enylu z malonianem dimetylu prowadzonej w obecności katalitycznych ilości odpowiedniego kompleksu palladu oraz liganda **L1**. Zbadala wpływ rodzaju rozpuszczalnika, użytej zasady, prekursora palladowego, temperatury oraz stosunku poszczególnych reagentów na przebieg reakcji. Następnie Doktorantka przetestowała użyteczność ligandów **L1-L9** w opracowanych warunkach reakcji asymetrycznej substytucji allilowej, wykorzystując octan *trans*-1,3-difenylopropen-2-enylu oraz trzy różne estry kwasu malonowego: malonian dimetylu, malonian dietylu oraz metylomalonian dimetylu.

W wyniku przeprowadzonych prac Doktorantka określiła wpływ konfiguracji przy węglu C3 i C4 oraz wielkości podstawników w pozycji C6 i C1 części cukrowej liganda na enancjoselektywność prowadzonych reakcji. Stwierdziła, że reakcje prowadzone w obecności liganda fosfino-iminowego **L2** (o konfiguracji α -D-galakto) przebiegały z wyższą enancjoselektywnością (*ee* >99%) w porównaniu z ligandem **L1** o konfiguracji D-gluko (*ee* 73%). Ponadto mgr Szulc wykazała, że konfiguracja przy C-3 w pierścieniu cukrowym liganda wpływa zarówno na selektywność jak i stereochemię reakcji. Reakcje prowadzone w obecności liganda **L2** i **L3** przebiegały z wyższymi enancjoselektywnościami i prowadziły do

produktu o konfiguracji *R*, podczas gdy w obecności liganda **L1** tworzyły się produkty z niższymi nadmiarami enancjomerycznymi o konfiguracji *S*. Analizując wpływ podstawników w pozycji C6 i C1 części cukrowej liganda (ligandy **L4-L6**), Doktorantka wykazała, że reakcje przebiegające w obecności ligandów posiadających duże objętościowo podstawniki w pozycji C-1 pierścienia cukrowego prowadzą do produktów ze znacznie wyższymi enancjoselektywnościami. Zmiana ugrupowania fosfino-iminowego na fosfino-aminowe w ligandach **L8** i **L9** skutkowałą spadkiem enancjoselektywności reakcji. Podsumowując tę część badań należy zwrócić uwagę, że spośród testowanych ligandów **L1-L9** najbardziej efektywnym w powyższych reakcjach okazał się ligand **L2** (*ee* >99%).

Do tej części pracy mam jedną uwagę:

Str.45. Doktorantka niepoprawnie używa pojęcia „reaktywności” w odniesieniu do enancjoselektywności. Trudno bowiem zgodzić się ze stwierdzeniem Doktorantki że „*Fosfino-iminowe ligandy **L4** i **L5** o konfiguracji α -D-gluko, posiadające duże objętościowo podstawniki w pozycji C-6 sacharydu okazały się mniej reaktywne i dawały produkt **34** z praktycznie ilościową wydajnością.....*”

Do tego momentu opisane wyniki prac wskazują na logiczny tok rozumowania, choć opis syntezy liganda **L10** na stronie 50 wprowadza niepotrzebny chaos. W mojej ocenie te informacje powinny znaleźć się na końcu rozdziału poświęconego syntezie ligandów, a nie w rozdziale opisującym badanie ich aktywności katalitycznej. Mgr Szulc sprawdziła użyteczność otrzymanego liganda **L10** (pochodna D-glukozaminy) posiadającego wolną grupą hydroksylową w położeniu C-4 części cukrowej w modelowych reakcjach asymetrycznego allilowania. Wykazała, że reakcje prowadzone w obecności tego liganda przebiegają z ilościowymi wydajnościami i prowadzą do produktów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi przekraczającymi 90%. Jednak w tym przypadku Doktorantka zaobserwowała wpływ reszty estrowej malonianu na stereochemię reakcji. Reakcja z malonianem dimetylu oraz metylomalonianem dimetylu prowadzi do produktu o konfiguracji (*S*), podczas gdy w reakcji z malonianem dietylu, w przewodzie powstawał (*R*)-enancjomer. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki jednoznacznie wskazują na bardzo wysoką skuteczność liganda **L10** w reakcjach alkilowania allilowego.

Ponadto Doktorantka sprawdziła użyteczność ligandów **L1** i **L2** w reakcji allilowego aminowania przy użyciu benzyloaminy i izopropylloaminy, ligandów **L1** oraz **L11** (otrzymany według procedury opisanej przez Sinou) w katalizowanych palladem reakcjach cyklizacji węglanów izobutylowych oraz zsyntezowanych ligandów cukrowych (**L1-L10**) w reakcji addycji dietylocynku do α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Zwieńczeniem prowadzonych

przez Doktorantkę badań było udowodnienie, że ligandy fosfino-iminowe (**L1-L7** oraz **L10**) wiążą się z palladem w sposób monodentny.

W *Podsumowaniu pracy badawczej* Doktorantka przedstawiła zrealizowane cele, a na podstawie uzyskanych wyników sformułowała konstruktywne wnioski. Należy podkreślić szeroki zakres wykonanych prac badawczych, które Doktorantka zaplanowała i w pełni zrealizowała jak również biegłość w analizowaniu wyników oraz wyciąganiu wniosków.

Część eksperymentalna rozprawy to 41 stronicowe opracowanie, w którym Doktorantka przedstawiła szczegółowy opis procedur wykorzystanych do syntezy nowych chiralnych ligandów wraz z ich pełną charakterystyką. Analiza strukturalna otrzymanych związków nie budzi zastrzeżeń. Mam jednak wątpliwość co do poprawności podanych przez Doktorantkę nazw związków **3** i **4**, które nie korelują z podanymi strukturami, w nazwach nie uwzględniono grupy aminowej. Ponadto czy związki te rzeczywiście wydzielone były w postaci chlorowodorków?

Literatura cytowana w przedstawionej rozprawie doktorskiej jest prezentowana w formie przypisów dolnych, jak również stanowi osobny rozdział. Doktorantce nie udało się jednak uniknąć powtórzeń i błędów w odnośnikach literaturowych, np. pozycja [19] i [21] to ta sama praca (to samo czasopismo, rok, wolumin i strony), ale inni autorzy; powtórzone zostały również publikacje: [23] i [32b]; [1i] i [26]; [27] i [55]; [27] i [55]; [64b] i [78b]. W mojej ocenie zastosowanie ciągłości numeracji, bez ich literowania z pewnością pozwoliłoby Doktorantce uniknąć powtórzeń.

Uwagi zawarte w recenzji w żadnym stopniu nie umniejszają merytorycznej strony dysertacji, którą oceniam bardzo wysoko. Przeprowadzono ogrom prac syntetycznych na światowym poziomie, spełniających warunek oryginalności prowadzonych badań. Założony cel pracy został w pełni zrealizowany. Uzyskane w ramach rozprawy doktorskiej wyniki badań zostały opublikowane w postaci trzech artykułów w czasopismach z tak zwanej „*listy filadelfijskiej*”. W swoim dorobku Doktorantka posiada również 18 komunikatów zaprezentowanych na zjazdach krajowych i międzynarodowych. Ponadto jako wykonawca brała udział w realizacji czterech projektów badawczych.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Izabeli Szulc 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 mgr Izabeli Szulc do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Iwona Głowacka

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 35
e-mail: iwona.glowacka@umed.lodz.pl
www.umed.pl