



Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej & Stosowanej
Tamka 12, PL-91-403 Łódź
Tel. (48)(42) 635-57-61; Fax: (48) (42) 665-51-62
e-mail: grzegorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl

prof. dr hab. Grzegorz Mloston

Łódź, 27 października 2018 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ, ZATYTUŁOWANEJ

Stereoselektywna Modyfikacje strukturalne alkalidów *Cinchona*. Oksydacyjne sprzężanie jako metoda rozbudowy fragmentu chinolinowego oraz synteza pochodnych sfunkcjonalizowanych w położeniu C6''

*złożonej przez mgr inż. Małgorzatę WĄSIŃSKĄ-KALWA Radzie Wydziału
Chemicznego Politechniki Wrocławskiej w celu uzyskania stopnia doktora nauk
chemicznych*

Przesłana do oceny rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką naukową Pana prof. dr hab. inż. Jacka Skarzewskiego, znanego nie tylko w polskim, lecz także w międzynarodowym środowisku chemicznym specjalisty w zakresie badań nad rozwojem metod syntezy asymetrycznej oraz badań nad związkami chiralnymi ze szczególnym uwzględnieniem nowych wariantów reakcji opartych na wykorzystaniu alkaloidów drzewa chinowego. Bez wątplenia można stwierdzić, że Promotor, w ciągu ostatnich trzech dekad stworzył zespół naukowy, który wniósł znaczący wkład w rozwój wiedzy na temat wykorzystania tej ważnej grupy alkaloidów do celów syntezy organicznej. Obok nurtu syntetycznego oraz strukturalnego w naturalny sposób pojawiają się w tych badaniach problemy związane z bioaktywnością modyfikowanych pochodnych alkaloidów drzewa chinowego. Ten problem stanowi przedmiot badań wielu grup na całym świecie, gdyż od dawna wiadomo, że substancje wydzielane z tego drzewa wykazują silne działanie antymalaryczne, przeciwnowotworowe i inne. Z oczywistych względów te aspekty wzbudzały i wzbudzają nadal zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego i są obecnie rozwiązywane na skalę przemysłową. Tak więc, odczytuję tematykę recenzowanej rozprawy i metody zastosowane do realizacji zamierzonych celów jako kontynuację nurtu badań prowadzonych od wielu lat w grupie Promotora.

Zadania, które postawił on przed Doktorantką były dość zróżnicowane i wymagały wykonania prac eksperymentalnych nie tylko na szerokim froncie syntezy organicznej, lecz odnosiły się także do badań biologicznych oraz badań strukturalnych opartych na wykorzystaniu metod obliczeniowych i spektroskopowych. W tych dwóch ostatnich zakresach, tzn. badaniach bioaktywności oraz badaniach strukturalnych, Doktorantka korzystała z pomocy

współpracujących zespołów z Politechniki Wrocławskiej oraz Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu. Można więc mówić o tym, że recenzowana rozprawa posiada walor badań interdyscyplinarnych.

Chociaż nie wszystkie cele zostały osiągnięte w oczekiwany sposób, to wykonane badania wnoszą wiele istotnych, nowych ustaleń do intensywnie badanego obszaru modyfikowanych alkaloidów *Cinchona*. Najbardziej nowatorski jest ten nurt badań, który dotyczył modyfikacji fragmentu chinolinowego i przekształcenia go w dotychczas nieznaną w strukturach alkaloidów *Cinchona* motyw fenoksazonowy. Udało się to wykonać w oparciu o opracowaną metodę oksydacyjnego sprzęgania chinolinowych bloków budulcowych z *N*-acetylowanym *o*-aminofenolem. Aby dojść do tego celu, konieczne było przeprowadzenie licznych eksperymentów optymalizujących na prostszych modelach aminofenoli. Moją uwagę zwróciło opracowanie we wstępnej fazie badań oryginalnej metody mononitrowania bardzo reaktywnych fenoli, włączając *m*-metoksyfenol, przy wykorzystaniu azotanów (V) bizmutu(III) oraz żelaza(III). Okazuje się, że wiele problemów związanych z klasyczną reakcją substytucji elektrofilowej w arenach czeka ciągle na rozwiązanie. Redukcja otrzymanych mono-nitro fenoli otworzyła drogę do *o*-aminofenoli, które wykorzystano jako substraty do syntez nowych 2-amino-fenoksazyonów na drodze oksydatywnej cyklokondensacji. W tych reakcjach doskonale sprawdził się rozwinięty wcześniej we Wrocławiu system utleniający złożony z nadtlenu wodoru H₂O₂ oraz katalitycznych ilości ebselenu. Wykorzystując doświadczenie uzyskane w pracy ze stosunkowo prostymi modelami, Doktorantka dokonała nieznaną dotychczas modyfikacji alkaloidów *Cinchona* polegającej na rozbudowie fragmentu hetarylowego i otrzymała w wyniku udanej anulacji nowy układ poliheterocykliczny z motywem fenoksazyonowym. Otrzymano 6 pochodnych tego typu, które stanowią centralną grupę nowych pochodnych alkaloidów *Cinchona* opisanych w rozprawie; dwie spośród nich poddano szczegółowym badaniom strukturalnym przy wykorzystaniu spektroskopii NMR oraz metod chiralno-optycznych wspartych metodami obliczeniowymi. Nieco rozczarowały wyniki uzyskane w próbach wykorzystania pochodnych fenoksazyonowych, oznaczonych w tekście rozprawy jako związki **140**, **142**, **143** i **145** do celów syntezy asymetrycznej. Żadna z badanych reakcji, czyli nitro-aldolowa reakcja Henry'ego, reakcja Trosta-Tsuji oraz reakcja Michaela nie dały rezultatów na zadawalającym poziomie zarówno pod względem wydajności chemicznych jak i uzyskiwanych nadmiarów enancjomerycznych *ee*.

W dalszym rozwinięciu prac dotyczących modyfikacji alkaloidów *Cinchona*, Doktorantka otrzymała serię pochodnych fenoksazyonowych wykorzystując *o*-amino fenole z *N*-acylowanymi grupami aminowymi. Tym sposobem otrzymała trzy nowe, *N*-acylowane pochodne naturalnych α -aminokwasów, które zostały następnie zbadane w zakresie wykazywanej aktywności przeciwnowotworowej.

W końcowej części rozprawy, Doktorantka opisała jeszcze jedno podejście do problemu modyfikacji alkaloidów *Cinchona* poprzez wprowadzenie nowych grup funkcyjnych z motywem amidu kwasu kwadratowego do fragmentu chinolinowego w pozycji C6'. Te nowe związki o stosunkowo skomplikowanej strukturze, oznaczone w tekście numerami **150**, **151** oraz **152** także testowano jako katalizatory w wybranych reakcjach asymetrycznych, lecz i w tej serii nie uzyskano wyników lepszych lub nawet zbliżonych do referencyjnego związku **165**.

W podsumowaniu ogólnej charakterystyki przeprowadzonych badań pragnę stwierdzić, że Doktorantka zrealizowała obszerny program prac eksperymentalnych posługując się nowoczesnymi narzędziami syntezy organicznej i wykorzystując na każdym etapie badań metody spektroskopowe, głównie techniki ^1H - oraz ^{13}C -NMR, jako podstawowe metody diagnostyczne dla monitorowania przebiegu reakcji oraz ustalania struktury otrzymywanych produktów. Nowe rozwiązania w zakresie syntezy organicznej, takie jak opracowane metody mono-nitrowania reaktywnych fenoli oraz oksydacyjne sprzęganie w obecności ebselenu stanowią wartościowe osiągnięcia, które zostały już opublikowane w czasopiśmie obiegu międzynarodowego i mogą zostać wykorzystane przez inne zespoły. Te walory pozwalają na stwierdzenie, że przedstawiana do recenzji rozprawa spełnia wszystkie wymagania merytoryczne, a opisane w rozprawie i już w większości opublikowane wyniki, nie budzą najmniejszych wątpliwości, że Pani Małgorzata Wąsińska-Kałwa jest ich głównym autorem i miała dominujący udział w realizacji obszernego programu dotyczącego prac eksperymentalnych.

Chociaż, jak to właśnie zaznaczyłem, znaczna część wyników została już opublikowana, to recenzowana rozprawa została przygotowana w klasycznej formie i stanowi obszerne opracowanie przedstawione na 150 stronach wydruku komputerowego. Jest ono uzupełnione przez załączone kopie 4 publikacji; w dwóch spośród nich, Doktorantka występuje jako pierwszy autor.

Tak jak to przystało na klasyczną formę rozprawy doktorskiej, składa się ona z 5 rozdziałów, a wśród nich 3 główne, stanowią, zrównoważone pod względem objętości 'Część literaturowa' (52 strony), 'Badania własne' (49 stron) oraz 'Część eksperymentalna' (40 stron). Wszystkie zostały przygotowane starannie i są wzbogacone o przejrzyste Schematy oraz Tabele niezbędne dla właściwej analizy zebranego materiału eksperymentalnego. Zebrane dla nowych produktów dane spektroskopowe dobrze potwierdzają proponowane struktury, a ich czystość została wykazana pomiarami temp. topnienia (w przypadku ciał stałych) oraz na drodze pomiaru widm HRMS. W 'Części eksperymentalnej' nie znalazłem natomiast informacji o przeprowadzonych analizach spaleniowych, które są nadal najlepszym sposobem potwierdzenia czystości analitycznej

związków organicznych. Związki znane, opisane wcześniej, mają odnośniki do opisu właściwości fizyko-chemicznych w oryginalnej literaturze.

W logiczny sposób, w ‘Części literaturowej’ przedstawiono w formie dwóch opracowań przeglądowych zagadnienia o kluczowym znaczeniu dla późniejszej dyskusji wyników własnych. Pierwsza część dotyczy alkaloidów *Cinchona*, a druga fenoksazonów, stanowiących najważniejszą grupę heterocykli, wykorzystywaną przez Doktorantkę do modyfikacji alkaloidowych bloków budulcowych. W opisie badań własnych, Doktorantka przedstawiła w klarowny sposób metody postępowania i dokonała obszernej analizy uzyskanych wyników. Jak to zaznaczyłem wcześniej, oprócz badań o charakterze syntetycznym, we współpracy z innymi zespołami, przeprowadzono również badania strukturalne i testy bioaktywności dla niektórych spośród nowych pochodnych heterocyklicznych, jak na przykład kompleksów srebra Ag(I) z podstawionymi 3*H*-fenoksazyonami.

Za najbardziej wartościowy fragment rozprawy uważam wyniki opisane w publikacji, która ukazała się w tym roku, w znanym czasopiśmie fachowym *Tetrahedron* **2018**, 74, 308. W moim przekonaniu to opracowanie wnosi nowe, wartościowe ustalenia do badań nad nieznanymi dotychczas modyfikacjami alkaloidów drzewa chinowego. W tej publikacji opisano 6 nowych pochodnych oraz przeprowadzono ich skrupulatną analizę strukturalną w oparciu o metody spektroskopowe oraz chiralno-optyczne.

Ogólnie, rozprawa daje się dobrze czytać jako tekst opisujący problemy chemii organicznej. Niemniej znalazłem w nim fragmenty, które z obowiązku recenzenta wskazuję do dokonania korekty w przypadku wystąpienia potrzeby ich dalszego wykorzystywania.

- 1) Str. 18: w reakcjach estryfikacji, aktywowane kwasy karboksylowe odgrywają rolę odczynników elektrofilowych. Dlaczego więc, kwas *p*-nitrobenzoesowy określono jako ‘odczynnik nukleofilowy’?
- 2) Str. 23, Schemat 14: w związkach 17 i 18 podstawnik 3,5-bis(trifluorometylo)fenylowy powinien zostać przedstawiony w uproszczonej formie jako (CF₃)₂C₆H₃. Skrót ‘Ph’ jest zarezerwowany wyłącznie dla podstawnika fenylowego C₆H₅, a nie dla jego modyfikowanych postaci !
- 3) Str. 36 – dlaczego Doktorantka uważa, że ‘Szczególnym rodzaje syntezy organicznej jest synteza związków biologicznie aktywnych’? Może chodzi tylko o to, że jest to ‘szczególnie ważny dział syntezy organicznej’?
- 4) Str.55, odnośnik [126] powinien być podany jako *Ber. Deutsch. Chem. Gesel.*; temu czasopismu nadano tytuł *Chemische Berichte (Chem. Ber.)* dopiero w roku 1947 !

- 5) Str. 125, w odnośniku [194] nie podano numeru woluminu; powinno być: *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5840.
- 6) Str. 103, Rozdział 3.9: opisując wyniki badań nad aktywnością katalityczną otrzymanych związków, Doktorantka podała ich wzory przestrzenne uwidaczniając tylko jeden enancjomer uzyskiwanych związków **168**, **170**, **173**, **175** oraz **177**. W ten sposób, można by odnieść wrażenie, że reakcje zachodziły enancjoselektywnie z utworzeniem jednego produktu. Tymczasem uzyskiwane nadmiary były stosunkowo niewielkie, a w niektórych przypadkach uzyskiwano tylko mieszaniny racemiczne. Czy podany wzór przestrzenny dotyczy enancjomeru dominującego ?
- 7) Str. 110, przedostatnie zdanie – dokonano powtórki frazy ‘w reakcji’.

W oczywisty sposób, przedstawione uwagi krytyczne nie obniżają mojej pozytywnej, końcowej oceny wyników opisanych i skomentowanych w rozprawie. Jak zaznaczyłem wcześniej, znaczna ich część została już opublikowana w 4 pracach zamieszczonych w czasopismach obiegu międzynarodowego, a łączna wartość IF dla tych czasopism wynosi 8.179. Do tego, kolejna publikacja, dotycząca badania właściwości katalitycznych otrzymanych nowych pochodnych alkaloidów *Cinchona* znajduje się na etapie przygotowania. Te osiągnięcia potwierdzają oryginalność uzyskanych wyników i stanowią o nowatorskich walorach rozprawy.

Opierając się na tych stwierdzeniach, uważam, że zostały spełnione wszystkie wymagania formalne określone w treści obowiązującej Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym jak również wymagania obyczajowe stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora w zakresie nauk chemicznych. W oparciu o takie stwierdzenie, zwracam się do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w jej przewodzie doktorskim.

KIEROWNIK
KATEDRY CHEMII ORGANICZNEJ
ISTOBOWANEIUL
prof. zw. dr hab. Grzegorz Winiarski

