

# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

Wydział Chemiczny

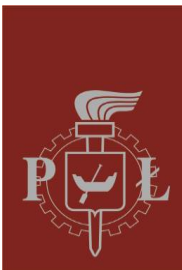
Politechnika Łódzka

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Zofii Magdaleny Myk  
pt. „3,4-Dihydropirydyn-2(1H)-ony i ich siarkowe analogi jako prekursorzy związków  
policyklicznych o potencjalnej aktywności biologicznej”  
wykonanej pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Jacka Sośnickiego**

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pani mgr. inż. Zofii Magdaleny Myk jest pismo Pani prof. dr hab. Zofii Lenzion-Bieluń, Przewodniczącej Rady Dyscypliny Inżynieria Chemiczna w Zachodniopomorskim Uniwersytecie Technologicznym w Szczecinie z dnia 16 października 2024 r.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr inż. Zofii Magdaleny Myk została wykonana na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. Promotorem rozprawy jest Pan prof. dr hab. Jacek Sośnicki. Wyniki będące podstawą dysertacji w momencie otrzymania pracy do recenzji zostały opublikowane w postaci dwóch oryginalnych artykułów naukowych w prestiżowych czasopismach chemicznych: *The Journal of Organic Chemistry* i *Organic Chemistry Frontiers* o wysokim współczynniku oddziaływania. Sumaryczny  $IF_{2023} = 8.0$ , a jeden artykuł dotyczący badań Doktorantki został niedawno opublikowany w czasopiśmie *Molecules*. Ponadto Doktorantka wielokrotnie prezentowała wyniki prowadzonych badań na konferencjach zarówno o zasięgu krajowym jak i międzynarodowym.

Pracę doktorską mgr inż. Zofii Myk przeczytałam z uwagą i zainteresowaniem. Dysertacja ta jest bardzo obszerna i liczy 326 stron. Składa się z dziewięciu rozdziałów wśród których najważniejsze to: wprowadzenie w tematykę pracy (stanowiące jej część literaturową i liczące 74 strony), koncepcja i cel prowadzonych badań,



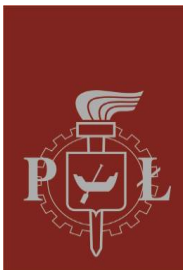
# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

omówienie wyników badań własnych (zawierające się na 101 stronach), część eksperymentalna (licząca 90 stron wraz z opisem widm NMR), a także spis literatury cytowanej obejmujący 320 pozycji odnoszący się do artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką badawczą. Ten fragment rozprawy został przygotowany bardzo starannie, nie mniej jednak przy takiej ilości odnośników znalazłam kilka błędów edytorskich. Całość pracy uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, a także wykaz dorobku naukowego i skrótów stosowanych w rozprawie, a także spis związków otrzymanych w ramach badań własnych. Praca została napisana poprawną polszczyzną choć w trakcie edycji tekstu, Autorka nie uniknęła drobnych błędów językowych, gramatycznych, a także użycia określeń potocznych lub żargonowych. Do takich zaliczam m. in. określenia „*reakcja multikomponentowa*” (str. 77, poprawniej byłoby mówić o reakcji wieloskładnikowej) „*synteza substratów*” (str. 107, poprawniej byłoby mówić o syntezie materiałów wyjściowych, ponieważ syntezuje się zawsze produkty wychodząc z określonych substratów) czy „*wydajność produktów*” (str. 133, wydajność jest w mojej ocenie cechą reakcji chemicznej, a nie jej produktu). Tabele i schematy są przejrzyste i czytelne.

Część literaturowa pracy rozpoczyna się od ogólnego wprowadzenia do chemii związków, które są pochodnymi 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu (3,4-DHP). Autorka zwraca uwagę na aktywność biologiczną układów zawierających ten motyw strukturalny, by w kolejnej części swojej pracy omówić wybrane metody ich syntezy. W pierwszej kolejności Autorka prezentuje reakcje klasyczne prowadzące do otrzymania 3,4-DHP na drodze cyklizacji. Drugie podejście wykorzystuje reakcje wieloskładnikowe, gdzie wielokrotnie jako reagenty użyty był kwas Meldruma i octan amonu. Następnie autorka omawia metody organokatalityczne prowadzące do otrzymania wzbogaconych enancjomerycznie 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów. Zaprezentowane reakcje wykorzystują różne chiralne katalizatory takie jak: pochodne pirolidyny, tiomocznika, chininy oraz *N*-heterocykliczne karbeny. Kolejny rozdział dotyczył zastosowania rodu, żelaza, cynku i innych metali przejściowych do syntezy pochodnych 3,4-DHP. Pierwszą część wstępu



# Politechnika Łódzka

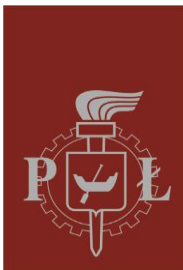
## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

literaturowego zamyka rozdział poświęcony funkcjonalizowaniu układów heterocyklicznych, głównie 2-pirydonów, na drodze m. in. redukcji, addycji nukleofilowej oraz wykorzystując podejście fotochemiczne. W dalszej części wstępu Doktorantka pochyla się nad syntezą związków aza-policyklicznych, gdzie dużo uwagi kieruje na reakcje wiązania podwójnego sąsiadującego z atomem azotu w reakcjach między- i wewnątrzcząsteczkowych. W tej części pracy Autorka dokonuje niezwykle interesującego i bogatego przeglądu literatury specjalistycznej. Na pochwałę zasługują doskonale wykonane schematy, precyzyjnie opisane podejścia syntetyczne wykorzystujące również niezwykle popularne w ostatnim czasie reakcje rodnikowe.

Druga część pracy doktorskiej dotyczyła badań własnych. Na początku tego rozdziału Autorka definiuje cel prowadzonych badań, a także przedstawia zakres prowadzonych prac syntetycznych z wykazaniem dlaczego takie podejścia są istotne (aktywność biologiczna).

Pani Zofia Myk założyła, że głównym celem badań będzie wykorzystanie związków metaloorganicznych w regioselektywnej syntezie 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów, które następnie zostaną przekształcone w istotnie biologicznie układy policykliczne. W pierwszej części Doktorantka zajęła się syntezą materiałów wyjściowych, niezbędnych do dalszych badań. Były to pochodne *N*-alkilowe i *N*-arylowe 2-pirydonu, 5-podstawione 2-pirydony, a także 2-pirydynotiony otrzymane w reakcji wykorzystującej odczynnik Lawessona. Autorka przygotowała cały szereg związków organicznych, które następnie zastosowała w reakcji addycji związków magnezo- i litoorganicznych prowadzącej do 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów. W swoich badaniach dużo uwagi Doktorantka poświęciła regioselektywnej syntezie 4-benzhydrylo-3,4-DHP. W tym celu przeprowadziła badania optymalizacyjne addycji magnezianów do 2-pirydonów dobierając początkowo strukturę odczynnika metaloorganicznego, by następnie sprawdzić parametry reakcji czyli temperaturę, stężenie substratu i rodzaj użytego rozpuszczalnika. Mając zoptymalizowane warunki reakcji Autorka sprawdziła zakres stosowalności opracowanej metodologii, wykazując, że reakcja ma charakter ogólny. Wykorzystując opracowane podejście przeprowadziła addycję do 2-tiopirydonów - w tym przypadku Doktorantka zaobserwowała podobne



# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

zależności jak w reakcji 2-pirydonów. Kolejny fragment pracy to addycja ugrupowania zawierającego układ indolu, a także innych układów heterocyklicznych do 2-pirydonów. Pierwszy fragment części badań własnych kończy rozdział poświęcony syntezie układów zawierających szkielet indolizydyny. Ugrupowanie to jest obecne w wielu związkach bioaktywnych, dlatego jego synteza miała tak duże znaczenie. Zaproponowane podejście obejmowało trzy etapy: 1) synteza *N*-sfunkcjonalizowanych zawierających heteroatom 2-pirydonów; 2) wewnątrzcząsteczkowa reakcja Hecka; 3) addycja odczynnika benzhydrylowego. Ta niezwykle interesująca część pracy zakończyła się częściowym powodzeniem, gdyż wydajności poszczególnych etapów procesu były na niskim poziomie. Następnie Doktorantka przeszła do realizacji drugiego z celów swojej pracy, czyli przekształcenia 2-pirydonów w układy policykliczne. Postanowiła przeprowadzić reakcję Mąkoszy tj. addycję dichlorokarbenu do otrzymanych układów 3,4-DHP otrzymując docelowe produkty, by następnie wyizolowane diastereoizomery *anti* poddać reakcji z odczynnikiem Lawessonna. Autorka przeprowadziła selektywną redukcję prowadzącą do usunięcia grupy tioamidowej i zachowania pierścienia cyklopropanu. Ostatni fragment prac syntetycznych dotyczył wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji 4-benzylo- i 4-benzhydrylo-3,4-dihdropirydyn-2(1*H*)-onów, aby otrzymać policykliczne układy 7,8-benzomorfanu. Doktorantka początkowo zoptymalizowała reakcję cyklizacji, a następnie wykazała, że proces ma charakter ogólny. Pochodne oparte na szkielecie bezhydrylowym prowadzą do produktów z niego gorszymi wydajnościami. Na koniec tej części Doktorantka postanowiła wykorzystać otrzymane z niską wydajnością 4-indolilometylo-3,4-DHP, aby przeprowadzić cyklizację i spróbować zsyntezować pochodne uleiny. Okazało się, że związki te niezwykle łatwo ulegają cyklizacji, już w obecności niewielkich ilości kwasu solnego obecnych w deuterowanym chloroformie, dlatego optymalizacja tej reakcji była konieczna. Oczekiwany 1,5-metanoazocyno[4,3]indol został otrzymany w wysoką wydajnością przy wykorzystaniu krzemooorganicznego kwasu Lewisa, który także był skuteczny przy wcześniejszych wewnątrzcząsteczkowych reakcjach substytucji elektrofilowej.

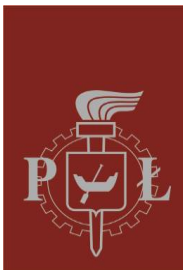


Na szczególną pochwałę zasługuje analiza strukturalna otrzymanych związków. Doktorantka niezwykle precyzyjnie i dokładnie ustala struktury otrzymanych połączeń wykorzystując do tego celu jedno i dwuwymiarowe widma NMR. W pracy przedstawione zostały w przekonujący sposób m. in. fragmenty widm typu NOESY oraz ich analiza umożliwiająca przypisanie konformacji względnej docelowych produktów.

Kolejny fragment rozprawy to część eksperymentalna, która zawiera szczegółowe opisy preparatywne i dokumentuje wykorzystywane metody instrumentalne oraz dane spektroskopowe otrzymanych związków. Część ta przygotowana została profesjonalnie, a przepisy preparatywne nie budzą wątpliwości, co do możliwości ich odtworzenia. Opisy widm NMR zostały przygotowane poprawnie, co potwierdza wiedzę Doktorantki w tym zakresie.

Podczas lektury pracy moją uwagę zwróciły drobne niedociągnięcia, które wymieniam poniżej:

1. Nie mogę zgodzić się z zapisanym za pomocą formalizmu strzałkowego mechanizmem przekształcenia związku **36** w **37** (Schemat 10). Bezpośrednie podstawienie nukleofilowe typu  $S_N2$  na atomie węgla o hybrydyzacji  $sp^2$  jest w mojej ocenie wysoce nieprawdopodobne.
2. Etery siliowo-enolowe (strona 29, związek **44**) poprawniej byłoby określać mianem eterów siliowych enoli.
3. Przedstawioną w lewej części Schematu 20 cyklizację należałoby zaklasyfikować jako cyklizację typu 5-egzo (a nie 5-endo, zgodnie z regułami Baldwina jest to cyklizacja typu 5-egzo-tet).
4. W strukturę związku **143** (Schemat 39) wkraść się w mojej ocenie błąd polegający na pominięciu enolizującej grupy  $CH_2$ . W innym przypadku nie potrafię wyjaśnić powstawania produktu **145**. Proszę o wyjaśnienie tej kwestii.
5. Nie mogę zgodzić się ze stwierdzeniem „w reakcji powstaje produkt pośredni Brelowa lub jego struktura rezonansowa – odpowiedni homoenolan”. Związek



# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

- Breslowa i homoenolan są bowiem strukturami rezonansowymi opisującymi ten sam produkt pośredni reakcji.
6. Poproszę o komentarz na temat mechanizmu reakcji przedstawionego na Schemacie 109 (strona 87). W tekście rozprawy mowa jest o tym, że związek **391** zachowuje się jak dien, a jego reaktywność jest analogiczna do omówionej wcześniej cykloaddycji typu [4+2]. Tymczasem w reakcji tworzy się nowy 8-członowy pierścień, a grupa winylowa obecna na atomie azotu pierścienia indolowego w związku **391** ulega przekształceniu w grupę metylową.
  7. Na niektórych Schematach została zachowana oryginalna angielska pisownia wybranych wyrazów np. *reflux*, *r.t.* – w mojej ocenie lepiej byłoby wykorzystać polskie odpowiedniki tj. temp. wrz. oraz temp. pok. (np. strona 148, 149).

Pragnę nadmienić, że wymienione w tekście recenzji uwagi nie wpływają na pozytywną ocenę rozprawy, a nakreślony w pracy cel prowadzonych badań został osiągnięty.

Biorąc po uwagę powyższe pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.) i zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Inżynieria Chemiczna w Zachodniopomorskim Uniwersytecie Technologicznym w Szczecinie o dopuszczenie Pani mgr inż. Zofii Magdaleny Myk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

*Anna Albrecht*