



Dr hab. Beata Jasiewicz, prof. UAM
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań
beatakoz@amu.edu.pl

Poznań, 5 grudnia 2024 r.

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr inż. Zofii Magdaleny Myk

„3,4-Dihydropirydyn-2(1*H*)-ony i ich siarkowe analogi jako prekursorzy związków policyklicznych o potencjalnej aktywności biologicznej”

Recenzowana rozprawa doktorska wykonana w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka G. Sośnickiego jest ambitnym przedsięwzięciem badawczym. Praca koncentruje się na opracowaniu metod syntezy nowych pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów oraz wykorzystania ich jako prekursorów w syntezie nowych układów bicyklicznych. Tematyka pracy idealnie wpisuje się w zainteresowania naukowe, które od lat z sukcesami rozwija Promotor.

Przedstawiona do recenzji praca ma klasyczny układ i liczy 326 stron, podzielonych na trzy główne rozdziały (**Część Literaturowa**, **Badania Własne**, **Część Eksperymentalna**) poprzedzone spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz krótkim wstępem. Pracę kończy spis literatury liczący 320 pozycji. Dodatkowo w pracy zamieszczono tablice z zestawieniem wszystkich związków otrzymanych w ramach badań własnych Autorki co znacznie ułatwia czytanie pracy.

Część literaturowa jest bardzo obszerna (ponad 70 stron) i składa się z dwu podrozdziałów. Pierwszy z nich zawiera informacje na temat wybranych metod syntezy 3,4-



dihydropirydyn-2(1*H*)-onów (3,4-DPH) zarówno z acyklicznych prekursorów jak i z wykorzystaniem gotowego pierścienia heterocyklicznego, najczęściej pirydyny. Przykłady syntez usystematyzowano biorąc pod uwagę typ reakcji i rodzaj stosowanych reagentów.

W drugim podrozdziale przedstawiono syntezę układów aza-policyklicznych z wykorzystaniem wiązania podwójnego 3,4-DPH. Doktorantka skupiła się na przedstawieniu syntez prowadzących do otrzymania związków policyklicznych o znaczeniu farmakologicznym z wykorzystaniem zarówno reakcji międzycząsteczkowych jak i wewnątrzcząsteczkowych.

Cała część literaturowa wzbogacona jest o liczne schematy i rysunki. Dyskutowane w tej części pracy zagadnienia nawiązują do przeprowadzonych przez Autorkę badań i świadczą o jej dobrym przygotowaniu teoretycznym dotyczącym podjętej tematyki badawczej.

Rozdział drugi zatytułowany **Badania Własne** zawiera zestawienie i opis przeprowadzonych badań oraz wyników otrzymanych w trakcie realizacji tych prac. Opis ten poprzedzony jest krótkim przedstawieniem koncepcji i celu badań. Autorka postawiła przed sobą bardzo ambitne cele. Celem głównym, jak pisze Doktorantka, było opracowanie efektywnej i jednocześnie ekonomicznej metody syntezy układu 3,4-DPH przy udziale związków lito-, magnezoorganicznych oraz kompleksów litowo-magnezowych. *W tym miejscu prosilibym Doktorantkę o wyjaśnienie co kryje się pod pojęciem „ekonomiczna metoda syntezy”?*

Kolejny cel pracy to sprawdzenie reaktywności otrzymanych związków w procesie cyklizacji prowadzącym do związków policyklicznych o potencjalnej aktywności biologicznej.

Synteza pochodnych z grupy 3,4-DPH wymagała przygotowania odpowiednich substratów w postaci funkcjonalizowanych pirydyn-2-onów. Otrzymano je w wyniku szeregu reakcji takich jak: *N*-alkilowanie 2-pirydynonów, *N*-arylowanie 2-pirydonów, synteza 5-podstawionych 2-pirydonów oraz synteza 2-pirydynonów. W przypadku syntezy ostatniej wymienionej grupy związków Doktorantka zastosowała standardową procedurę: ogrzewanie substratu z odczynnikiem Lawessona w roztworze toluenu. *Czy podjęto próby przeprowadzenia tych*



reakcji z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego, co pozwoliłoby zapewne skrócić czas reakcji i być może wpłynęło na zwiększenie wydajności reakcji?

Opis syntezy 3,4-dihydropirydyn-2-onów podzielony jest na kilka części. Dwie pierwsze poświęcone są badaniom wstępnym i badaniom nad regioselektywną syntezą 4-benzhydrylo-3,4-DPH. Celem tych badań było zapoznanie się z metodyką wykonywanych reakcji. Analizowano zastosowanie w reakcji addycji nukleofilowej do 2-pirydonów reagentów lito(magnezoorganicznych) zawierających ugrupowania benzytowe, benzhydrylowe, tritylowe. Przeprowadzono także optymalizację warunków reakcji badając wpływ temperatury, stężenia substratu w mieszaninie reakcyjnej, czasu reakcji, rozpuszczalnika oraz obecności podstawników na regioselektywność i wydajność cykloaddycji. Kolejne etapy prac to próby zastosowania opracowanej metodyki do syntezy analogów alkaloidów indolowych oraz wykorzystanie 3,4-dihydropirydyn(o)-2(ti)onów w syntezie układów policyklicznych takich jak pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu o potencjalnej aktywności biologicznej. Przeprowadzono także reakcje wewnątrzcząsteczkowej substytucji elektrofilowej prowadzące do związków opartych na szkielecie benzomorfanu. W kolejnym rozdziale Doktorantka wskazuje na potencjalną możliwość wykorzystania przeprowadzonych reakcji do syntezy innych alkaloidopodobnych związków policyklicznych.

Rozdział 9 tej części pracy zawiera informacje na temat wstępnych badań aktywności przeciwnowotworowej wybranych grup związków wobec komórek linii A-375 (linia ludzkiego czerniaka). Autorka pisze, że przy wyborze związków do badań biologicznych sugerowano się informacjami otrzymanymi z poprzednich badań. *Czy to samo stwierdzenie dotyczy kryterium wyboru linii komórkowej? Dlaczego tylko jednej? Jakie komórki prawidłowo wybrane zostały jako linia referencyjna w badaniach biologicznych? Czy komórki te (określane mianem komórek zdrowych) posłużyły do wyznaczenia indeksu selektywności?*

Otrzymane przez Doktorantkę związki zostały szczegółowo scharakteryzowane za pomocą spektrometrii mas (HRMS) oraz spektroskopii NMR jąder ^1H , ^{13}C (włączając techniki dwuwymiarowe) co pozwoliło na potwierdzenie ich struktury oraz przypisanie konfiguracji poszczególnym izomerom co jest istotne z punktu widzenia potencjalnej



aktywności biologicznej. Doktorantka w bardzo jasny i przejrzysty sposób, krok po kroku, opisuje analizę widm NMR poszczególnych grup pochodnych. W pracy zamieszczono przykładowe widma NMR zarówno jedno jak i dwuwymiarowe jak i też przykładowe struktury związków wraz z zaznaczonymi stałymi sprzężenia (wartości zarówno odczytane z widm i jak i obliczone).

Rozdział **Badania Własne** jest rzetelnym i precyzyjnym opisem wykonanych badań. Należy docenić wysiłek i umiejętności warsztatowe Doktorantki. Synteza kilkudziesięciu substratów, a następnie ich wykorzystanie w reakcjach addycji daje wyobrażenie o ogromnym nakładzie pracy eksperymentalnej Pani mgr inż. Zofii Myk. *Drobnym mankamentem jest fakt, że Autorka nie sprecyzowała jednoznacznie, czy sama wykonała wszystkie syntezy; a bezosobowa forma przyjęta do napisania pracy, nie rozstrzyga czy wszystkie etapy z opisanych syntez Doktorantka wykonała sama, czy może we współpracy?*

W **Części Eksperymentalnej** Autorka szczegółowo opisuje wszystkie przeprowadzone eksperymenty podając dokładne procedury otrzymywania poszczególnych związków oraz ich charakterystykę, wydajność reakcji, temperaturę topnienia oraz dane spektralne. Podkreślić należy, że wiele związków nowych otrzymanych w ramach pracy to ciała stałe. *W takim wypadku nasuwa się pytanie, czy podjęto próby otrzymania kryształów nadających się do analizy RTG?*

Podsumowując, rozprawa doktorska Zofii Myk stanowi wartościowy wkład w badania nad nowymi związkami o potencjalnym zastosowaniu farmakologicznym. Praca została bardzo dobrze zaplanowana i przeprowadzona a wyniki badań własnych prawidłowo zinterpretowane i przedyskutowane.

Do najważniejszych osiągnięć naukowych Doktorantki zaliczyć można między innymi:

- opracowanie efektywnej metody syntezy pochodnych 3,4-DPH z podstawnikiem benzhydriolowym w pozycji C4
- określenie czynników (dobór określonych reagentów i warunków reakcji) pozwalających na podwyższenie regioselektywności reakcji addycji do 2-pirydonów
- opracowanie nowej metody syntezy analogów alkaloidu Uleiny



- syntezę biblioteki związków o potencjale aplikacyjnym w zastosowaniu jako leki lub ich prekursorzy.

Cała praca jest zredagowana z dużą starannością i dokładnością. Rysunki, schematy oraz tabele zostały wykonane z należytą dokładnością, co ułatwia analizę przedstawionych treści. Liczba błędów edytorskich lub zwykłych pomyłek jest minimalna co dowodzi starannej korekty. Jediną istotną uwagę stanowi nieprawidłowy skrót określający współpracowników. Powszechnie przyjęty skrót to wsp. Doktorantka używa skrót współ, czasem przeradza się on we współ. co nasuwa skojarzenia ze współnikami.

Bogaty materiał, uzyskany podczas realizacji pracy jest cenny z punktu widzenia syntezy organicznej. Materiał ten został już częściowo zawarty w trzech publikacji z listy Journal Citation Reports (JCR) tj. *J. Org. Chem.*, *Chem. Front.*, *Molecules*. Ponadto Doktorantka bardzo aktywnie prezentowała wyniki swoich badań na konferencjach naukowych w formie komunikatów ustnych oraz plakatowych.

W moim przekonaniu przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymogi określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stawiane pracom składanym przez osoby ubiegające się o stopień naukowy doktora. Na tej podstawie wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr inż. Zofii Myk do dalszych etapów wszczętego postępowania doktorskiego.

Dodatkowo, z uwagi na wysoką jakość przeprowadzonych badań i ich rzetelną realizację wnoszącą trwały wkład w rozwój syntetycznej chemii organicznej wnoszę do Rady Dyscypliny Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie o wyróżnienie pracy.

Beata Jastwiec