

Prof. dr hab. inż. Andrzej Świątkowski
Wydział Nowych Technologii i Chemii
Wojskowej Akademii Technicznej
w Warszawie

Warszawa, 10.10.2024 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Martyny Malinowskiej nt. „Enancjoselektywna reakcja Betti’ego w warunkach katalizy dwufunkcyjnej. Aktywność biologiczna otrzymanych zasad Betti’ego.”

Jednym z ostatnio najintensywniej badanych i rozwijanych obszarów chemii organicznej jest synteza asymetryczna. Wynika to przede wszystkim z przemysłowego zapotrzebowania na wydajne metody i technologie pozwalające na wytwarzanie optycznie czystych związków organicznych o dokładnie określonych właściwościach fizykochemicznych oraz biologicznych.

Rozwijana w ostatnich latach synteza asymetryczna okazała się potężnym narzędziem w syntezie leków i produktów naturalnych, a także w przetwarzaniu łatwo dostępnych prostych związków w chiralne elementy budulcowe wykorzystywane do syntezy bardziej złożonych połączeń. Badania prowadzone na styku chemii, biologii i medycyny wskazują na pilną potrzebę syntezy sacharydów i glikokoniugatów o dobrze określonej strukturze i składzie. Ze względu na ich udział w wielu ważnych procesach biochemicznych uzasadnione jest rosnące zainteresowanie nimi. Obserwuje się też wzrost zainteresowania zastosowaniem pochodnych aminokwasów jako proleków. Funkcjonalizacja leku resztą aminokwasową prowadzi do pewnych korzyści, takich jak lepszy transport leku do obszaru docelowego i zmniejszona toksyczność. Jedną z najważniejszych reakcji tworzenia wiązań CC w chemii organicznej jest reakcja Betti’ego. Jest to prosta wieloskładnikowa kondensacja pomiędzy 2-naftolem, aldehydami aryłowymi i aminami, która prowadzi do aminobenzylonaftoli, tak zwanych zasad Betti’ego. Ostatnio wielu badaczy zgłosiło różne warianty tej reakcji, zazwyczaj z wykorzystaniem wstępnie utworzonej iminy. Zostało wykazane, że chiralne zasady Betti’ego są użytecznymi ligandami i środkami pomocniczymi w syntezie asymetrycznej. Ich szerokie zastosowania wywołały duże zainteresowanie opracowaniem asymetrycznych metod ich wytwarzania.

Celem recenzowanej rozprawy doktorskiej było zsyntezowanie nowych, skutecznych organokatalizatorów, a następnie zbadanie ich aktywności katalitycznej w asymetrycznej

reakcji Betti'ego. Autorka zaplanowała też heterogenizację wybranego organokatalizatora tiomocznikowego na adsorbentach porowatych i sprawdzenie jego działania w badanej reakcji. Dalszym celem była także synteza aminokwasowych pochodnych zasad Betti'ego oraz zbadanie ich właściwości przeciwnowotworowych.

Tekst rozprawy poprzedza Wykaz stosowanych skrótów (ponad siedemdziesiąt pozycji), co jest potem bardzo przydatne podczas zapoznawania się z treścią poszczególnych rozdziałów. Równie przydatne jest zamieszczenie streszczenia w języku polskim oraz angielskim przed głównym tekstem. Dalej przedstawiona jest aktywność naukowa mgr Martyny Malinowskiej: wykazy publikacji bezpośrednio związanych z tematyką rozprawy doktorskiej (3) oraz niezwiązanych bezpośrednio z tematyką rozprawy doktorskiej (2), wykaz wystąpień konferencyjnych bezpośrednio związanych z tematyką rozprawy (10) oraz doniesień niezwiązane bezpośrednio z tematem rozprawy (11), dalej udział w projektach badawczych (2), odbyte praktyki zagraniczne (2) i członkostwo w organizacjach naukowych (1). Na podstawie powyższego zestawienia można stwierdzić, że aktywność naukowa Doktorantki jest bardzo różnorodna, wartościowa pod względem jakościowym, jak i ilościowym.

Rozprawę dokorską rozpoczyna **Wstęp** liczący 5 stron i zawierający aż 20 pozycji cytowanej literatury. Dalej następuje obszerna licząca 83 strony **Część literaturowa (rozdz. 2)** poświęcona szczegółowemu przeglądowi literatury przedmiotu (247 pozycji cytowanej literatury spośród 343 ogółem w całej pracy) obejmująca cztery podrozdziały. W pierwszym z nich, dość krótkim (niecałe 4 strony i 30 cytowanych pozycji literaturowych) omówione są metody otrzymywania związków enancjomerycznie czystych – rozdział mieszaniny racemicznej. Tematem drugiego – jeszcze krótszego (2 strony, 11 cytowanych prac) jest synteza asymetryczna.

Trzeci podrozdział (najobszerniejszy – 40 stron i aż 144 cytowane prace) poświęcony jest zagadnieniu blisko związanemu z tematem rozprawy – organokatalizatorom. Po dobrze przedstawionej ich ogólnej charakterystyce osobno omówione są organokatalizatory tiomocznikowe (bardzo szczegółowo - aż 109 pozycji cytowanych prac, 9 rys. i 23 schematy) oraz squaramidowe i tiosquaramidowe. Ostatni podrozdział zatytułowany Mario Betti i reakcja Betti'ego - równie obszerny jak rozdział poprzedni (38 stron i 62 cytowane pozycje literaturowe) również jest bardzo blisko związany z tematem pracy doktorskiej.

Omówione w Części literaturowej pracy zagadnienia, ich wybór i kolejność tworzą ogólnie

zwartą całość dobrze podbudowującą przeprowadzone w pracy badania oraz ich interpretację. Cytowana literatura (w tym wiele pozycji z ostatnich lat) pozwoliła Autorce przedstawić aktualny stan wiedzy na temat zagadnień związanych z tematyką pracy.

Dalsza istotna część rozprawy to dość obszerne (50 stron) **Omówienie wyników badań własnych (rozdz. 3)** obejmujące cztery podrozdziały. Pierwszy (zawierający bogaty materiał ilustracyjny – 10 schematów reakcji i 2 rysunki) poświęcony jest dwufunkcyjnym organokatalizatorom tiomocznikowym i tiosquaramidowym w syntezie zasad Betti’ego. Podrozdział ten oparty jest na publikacji *Molecules* **2023**, 28, 7835).

Natomiast tematem następnego są homogeniczne organokatalizatory pochodne mocznika, tiomocznika, azirydynylokarbinoli, fosfin i ich tlenków w reakcji Betti’ego. Trzeci podrozdział nosi tytuł Heterogenizacja organokatalizatora tiomocznikowego na porowatych adsorbentach i jego wykorzystanie w syntezie aminobenzylonaftoli (zasad Betti’ego); powstał we współpracy z pracownikami Politechniki Łódzkiej. Ostatni podrozdział najobszerniejszy (21 stron, 8 rysunków, 2 schematy; oparty na publikacji *Molecules* **2023**, 28, 7230) poświęcony jest aminobenzylonaftolom (zasadom Betti’ego) pochodzącym z 2-naftolu, benzaldehydów i α -aminokwasów - syntezie, badaniom obliczeniowym i przeciwnowotworowym *in vitro*. Badania były przeprowadzone we współpracy z pracownikami Katedry Biotechnologii Molekularnej i Genetyki Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego.

Dalej następuje **Podsumowanie (rozdz. 4)**, gdzie w sposób klarowny przedstawione są najważniejsze osiągnięcia opiniowanej rozprawy na tle dotychczasowego stanu wiedzy. Ogólnie można stwierdzić, że materiał badawczy zaprezentowany w rozdziale 3. **Omówienie wyników badań własnych** jest bardzo wartościowy i nowatorski, a przy tym duży pod względem ilościowym o czym świadczy liczba rysunków (17), schematów (13) i tabel (17), w których przedstawione są uzyskane wyniki przeprowadzonych badań.

Następnie zamieszczona jest **Część eksperymentalna (rozdz. 5)** (z adnotacją, że dotyczy wyłącznie podrozdz. 3.2 i 3.3).

Rozpoczyna ją zwięźle podana Procedura ogólna. Po informacji o użytych substancjach podane są zastosowane metody i aparatura badawcza (aż 9 różnych metod). W drugim podrozdziale omówiona jest synteza organokatalizatorów homogenicznych (kolejno organokatalizatorów tiomocznikowych, mocznikowych i pochodnych azirydynylokarbinoli oraz katalizatorów fosfinoilo-azirydynowych i fosfino-azirydynowych). Trzeci podrozdział

poświęcony jest osadzaniu organokatalizatora O3.1 na nośnikach stałych i ich charakterystyce. Tematem ostatniego podrozdziału jest synteza zasad Betti'ego.

Dalej przedstawiona jest **Bibliografia (6)** obejmująca aż 343 pozycje cytowanej literatury.

Na końcu zamieszczone są **Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej (7)**. Są to dwie prace opublikowane w wysoko punktowanym (140 punktów MNiSzW) czasopiśmie *Molecules* w roku 2023. Do obu artykułów dołączone są oświadczenia współautorów o ich udziale.

Lektura rozprawy nasuwa kilka uwag.

W określaniu części tekstu rozprawy występują niekonsekwencje, np. na str. 9 jest napisane ...na trzy główne rozdziały – Część literaturową, Omówienie wyników badań własnych i Część eksperymentalną... ; na str. 9 ...W części literaturowej wyodrębniono 3 zasadnicze podrozdziały... ; a tymczasem na str. 104 jest ...w Rozdziale 2.4 niniejszej pracy... , a nawet ...(patrz Rozdział 2.3.1)... W ostatnich dwóch przypadkach to absolutnie nie może być Rozdział.

W rozdziale 2. Część literaturowa omyłkowo dwa kolejne, ale różne rysunki (na str. 61, a potem 66) mają ten sam numer Rys. 2.16. Pierwszy z nich pochodzi z cytowanej pracy 202, a drugi z cytowanych prac 211 i 212.

W tym samym rozdziale 2 bezpośrednio po Schemacie 2.54 (na str. 89 i 90) jest przedstawiony Schemat 2.56 (na str. 90 i 91). Brakuje Schematu 2.55 – pod tym numerem powinien być Schemat 2.56, a wszystkie dalsze powinny mieć numery zmniejszone o 1.

W rozdziale 3. Omówienie wyników badań własnych omyłkowo dwie różne tabele (na str. 132 i 146) mają ten sam numer Tabela 3.12.

W Bibliografii cytowane są jedynie dwa artykuły Doktorantki: 279. M. Malinowska, A. Zawisza, *Molecules* 2023, 28, 7835 i 282. M. Malinowska, S. Jarzyński, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski, S. Leśniak, A. Zawisza, *J. Org. Chem.*, 2020, 85, 11794. Ten drugi został zaliczony do publikacji niezwiązanych bezpośrednio z tematyką rozprawy doktorskiej.

Nie jest natomiast cytowany artykuł M. Kciuk, M. Malinowska, A. Gielecińska, R. Sundaraj, S. Mujwar, A. Zawisza, R. Kontek, *Molecules*, 2023, 28, 7230 zaliczony przez Autorkę do publikacji bezpośrednio związanych z tematyką rozprawy doktorskiej, a nawet w rozdz. 7 Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej (str. 186) zamieszczony w całości. Z artykułu tego pochodzi 7 rysunków przedstawionych w pracy doktorskiej, powinien więc być w niej zacytowany, tak jak jest zacytowany artykuł 279, z którego zostało tam wykorzystane

6 schematów. Natomiast z cytowanej w doktoracie publikacji 282 nie zostały wykorzystane żadne materiały graficzne (rysunki czy schematy).

W tabeli 3.10 (str. 125) powinno być napisane Powierzchnia właściwa [m^2/g], a pod tabelą Parametry porowatości określono metodą Dollimore'a-Heala...

Powyższe uwagi nie wpływają na całkowicie pozytywną ocenę całości rozprawy. Cel recenzowanej pracy, którym była synteza nowych, skutecznych organokatalizatorów oraz zbadanie ich aktywności katalitycznej w asymetrycznej reakcji Betti'ego, został z powodzeniem zrealizowany. To samo można powiedzieć o dodatkowo zaplanowanym osadzeniu wybranego organokatalizatora tiomocznikowego na porowatych adsorbentach oraz sprawdzeniu jego aktywności w badanej reakcji, a także o syntezie nowych aminokwasowych pochodnych zasad Betti'ego oraz dokonaniu oceny ich potencjalnych właściwości przeciwnowotworowych.

Zaprezentowane wyniki wskazują, że założenia pracy doktorskiej zostały pomyślnie zrealizowane, a opracowane metody syntezy czynnych optycznie zasad Betti'ego w warunkach katalizy homogenicznej, jak i heterogenicznej, stanowią dobrą podstawę do dalszych optymalizacji i badań nad aktywnością biologiczną tej klasy związków.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona do recenzji praca (monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem) spełnia całkowicie wszelkie ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki – Dz. U. nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Autorka jasno określiła zagadnienia naukowe, które stanowiły cel pracy, a otrzymane w niej wyniki i ich interpretacja znacznie poszerzają dotychczasowy stan wiedzy na temat enancjoselektywnej reakcji Betti'ego w warunkach katalizy dwufunkcyjnej oraz aktywności biologicznej otrzymanych zasad Betti'ego.

Zwracam się więc do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne z wnioskiem o przyjęcie pracy oraz dopuszczenie mgr Martyny Malinowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.