

Warszawa 21 września 2023 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ:

***SYNTEZA I ZASTOSOWANIE CHIRALNYCH ZWIĄZKÓW N-HETEROCYKLICZNYCH,
POCHODNYCH 2-AZABICYKLOALKANOWYCH***

przedłożonej przez mgr inż. Dominikę Iwan Radzie Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej, w celu uzyskania stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

Pani mgr inż. Dominika Iwan przygotowała rozprawę doktorską w Instytucie Chemii Organicznej Politechniki Wrocławskiej pod opieką naukową prof. dr. hab. inż. Elżbiety Wojaczyńskiej, której zainteresowania naukowe koncentrują się wokół syntezy asymetrycznej. Doświadczenie Promotora w organokatalizie i chemii medycznej oraz ranga naukowa ośrodka, w którym Doktorantka prowadziła badania naukowe, pozwalają oczekiwać interesujących wyników. Po zapoznaniu się z pracą stwierdzam, że zawiera ona ciekawe dane eksperymentalne i ważne konkluzje.

Tematyka przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej jest wielowątkowa, a scala ją struktura zaproponowanych celów syntetycznych – chiralnych *N*-heterocyklicznych pochodnych 2-azabicykloalkanowych. W szczególności praca dotyczy syntezy tych związków oraz badania ich właściwości katalitycznych i biologicznych. Możliwość syntezy związków w sposób efektywny, ekologiczny i ekonomiczny to obecnie chyba największe wyzwanie chemii organicznej. Szczególnie istotna jest możliwość otrzymywania ich w postaci enancjomerycznie czystej. Fakt ten ma ogromne znaczenie, chociażby dla przemysłu farmaceutycznego. Ogromna liczba leków to związki chiralne i zgodnie z obecnymi zaleceniami muszą być one aplikowane w formie enancjomerycznie czystej. Oczywiście możemy syntetyzować je w formie racemicznej i dokonywać rozdziału enancjomerów, ale podejście to jest nie tylko nieekonomiczne, ale również nieekologiczne. W zasadzie poza nielicznymi wyjątkami, syntetyzuje się je w postaci enancjomerycznie czystej lub przynajmniej wzbogaconej wykorzystując narzędzia syntezy asymetrycznej. Synteza asymetryczna, mimo że następcząca wiele trudności, umożliwia najbardziej efektywny i ekonomiczny sposób otrzymywania związków o właściwej strukturze i konfiguracji. Wśród wielu dostępnych metodologii, wykorzystanie enancjoselektywnej organokatalizy jest niezwykle atrakcyjnym narzędziem, ponieważ pozwala wyeliminować stosowanie kompleksów metali, często toksycznych, rzadkich czy kosztownych. O ogromnym potencjale tego podejścia świadczy, chociażby przyznanie Nagrody Nobla w 2021



roku B. Listowi i D.W.C. MacMillanowi za rozwój asymetrycznej organokatalizy. Ciągłe pozostaje jednak wiele aspektów, które wymagają poprawy i usprawnienia, na przykład, zmniejszenie ilości katalizatora, skrócenie czasu reakcji, czy wszechstronność katalizatora. Tematyka recenzowanej rozprawy doskonale wpisuje się w ten nurt tematyczny.

Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Dominiki Iwan została przygotowana w sposób klasyczny. Jej układ jest typowy dla prac z zakresu chemii organicznej. Składa się z 227 ponumerowanych stron, przy czym część literaturowa zajmuje 49 stron, omówienie badań własnych 53 strony, a część eksperymentalna 94 strony. Tekst rozprawy uzupełnia fragment przedstawiający cel pracy (2 strony) oraz podsumowanie i wnioski (3 strony). Całość zamyka spis bogato cytowanej literatury obejmujący aż 342 prace.

Celem pracy, jak pisze autorka, była synteza i charakterystyka nowych chiralnych związków *N*-heterocyklicznych oraz zastosowanie ich w wielokierunkowych badaniach weryfikujących m.in. działania przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwgrybiczne czy przeciwbakteryjne otrzymanych związków, a także ich skuteczność jako chiralnych organokatalizatorów w wybranych przekształceniach. Cel pracy jasno sugeruje, że nadrzędnym zadaniem doktorantki była synteza azotowych związków heterocyklicznych. W tym momencie niewątpliwie zabrakło głębszego projektowania struktur tych układów. Zresztą byłoby to bardzo trudne, gdyż najczęściej to zastosowanie związku chemicznego wymusza obecność pewnych elementów w jego strukturze. W przypadku pracy Pani Iwan, potencjalne zastosowania są od siebie bardzo odległe, zatem trudno nie odnieść wrażenia, że doktorantka syntetyzowała substancje, przynajmniej w pierwszej fazie badań, a potem zastanawiała się co z nimi zrobić.

We wstępie literaturowym, doktorantka postanowiła zapoznać czytelnika z właściwościami biologicznymi i katalitycznymi azotowych związków heterobicyklicznych posiadających jeden atom azotu w swej strukturze. Rozdział rozpoczyna się od opisu chiralności w chemii, następnie po kolei zostały omówione leki bicykloalkanowe i te zawierające szkielet morfiny, tropanu lub chinuklidyny i doniesienia o bioaktywności związków aza-bicykloalkanowych. Kolejna opisuje właściwości katalityczne związków opartych na szkieletach bicykloalkanowych.

Część literaturowa napisana jest bardzo chaotycznie i powierzchownie. W zasadzie trudno znaleźć myśl przewodnią tego eseju. Jest to zbiór luźno powiązanych informacji, które łączy struktura związków heterocyklicznych. Rozdziały często mają tytuły zaczynające się od słowa „Wybrane...” Oczywiście zawsze dokonujemy wyboru literatury do publikacji, eseju, przeglądu, ale wybór ten powinien być czymś uzasadniony, w tym przypadku tak nie jest. Często ma się wrażenie, że doktorantka opisała przypadkowo wybrane publikacje. Podaje ona informacje, ale już ich nie analizuje i nie wyciąga wniosków. Tak też kończy się część literaturowa, brak podsumowania, informacji na temat wyzwań w danej tematyce czy braku danych na konkretny temat.



Najistotniejszą częścią dysertacji jest opis badań własnych, które można podzielić na trzy części, synteza związków *N*-heterocyklicznych i ich charakterystyka, opis biologicznej aktywności i badanie efektywności katalitycznej w wybranych reakcjach. Doktorantka otrzymała obszerną grupę związków *N*-heterocyklicznych, estrów, alkoholi, amidów i tioamidów. Do konstrukcji pierścienia mgr Iwan stosowała reakcję Dielsa-Aldera imin, generowanych z aldehydów lub ketonów i (1*S*)-1-fenyletyloaminy, z cyklicznymi dienami. Reakcje zachodziły zwykle z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami i *egzo*-selektywnością. W celu otrzymania diaza-*i*-aza,oxo-heterocyklicznych układów doktorantka przeprowadziła reakcje z furanem i *N*-Boc pirolem, niestety pożądane produkty nie powstawały. Z pochodnej pirolu tworzył się natomiast produkt reakcji typu Mannicha, mimo że w literaturze opisano zastosowanie pirolowej pochodnej w roli dienu. W następnych etapach pracy, otrzymany wcześniej aminoester **4** był kluczowym związkiem, to z niego doktorantka otrzymała alkohol **12**, który przekształciła w pochodne aminowe. Te ostatnie były substratami do otrzymania docelowych dimerycznych amin, amidów oraz pochodnych sulfonamidowych i tiomocznikowych.

Liczba zsyntetyzowanych przez Doktorantkę doktorantce pochodnych, różniących się elementami strukturalnymi przy zachowaniu szkieletu jest duża. We współpracy z wieloma jednostkami naukowymi, w tym z Małopolskim Centrum Biotechnologii UJ, Instytutem Biologii Medycznej PAN, Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu, Uniwersytecie La Laguna i Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Instytucie Biochemii Roślin im. Leibniza w Halle, zbadano aktywność biologiczną otrzymanych związków. Z mojego punktu widzenia szczególnie cenne wydają się jednak badania ich aktywności katalitycznej, ponieważ doktorantka przeprowadziła te badania samodzielnie. Na tym polu odniosła ona sukcesy i szkoda, że często po uzyskaniu bardzo dobrych rezultatów zaprzestawała badań w tym kierunku. I tak, na przykład, w reakcji aldolowej cykloheksanu z aldehydem 4-nitrobenzoesowym doktorantka przebadła serię zsyntetyzowanych poliamin. Najlepsze rezultaty otrzymała dla prolinamidu **33** (wydajność 95% i 63% ee). Cykloheksanon to dość wymagający substrat, szkoda, że nie przetestowano prostszych ketonów, chociażby acetonu. Początkowe wyniki są zachęcające. To samo można powiedzieć o reakcji aminowania katalizowaną sulfonamidem **58**. W tym przypadku, w 100% zgadzam się z doktorantką, otrzymano znakomite rezultaty i to w reakcji, w której generowane jest czwartorzędowe centrum stereogeniczne. Ten wątek pracy uważam za najciekawszy i najcenniejszy. Szkoda, że doktorantka nie pokusiła się o zbadanie zakresu stosowalności i ograniczeń opracowanej metody.

Ostatni rozdział badań własnych poświęcony jest ciekawej koncepcji – katalizy multiwalencyjnej. Po wyłonieniu najbardziej efektywnego katalizatora reakcji malonianu dietylu z nitrostyrenem, doktorantka przystąpiła do syntezy kaliksarenowych pochodnych posiadających w swej strukturze 4 ugrupowania azaheterocyklu. Niestety, zapewne z braku czasu nie dowiadujemy się, czy takie związki są efektywniejszymi katalizatorami i jak jednostka kaliksarenu wpływa na enancjoselektywność reakcji. W rozdziale tym doktorantka, używa liczby mnogiej. Chciałabym się upewnić, że opisana koncepcja i badania są jej autorstwa. Proszę o komentarz jaka była rola mgr. inż. Steplera w tych pracach.



Nowatorstwo badań doktorantki nie budzi wątpliwości. Szczególnie interesująca wydaje mi się praca opublikowana w *Molecules* **2021**, *26*, 5166, na co zapewne mają wpływ moje zainteresowania naukowe.

Ważnym aspektem pracy są wyniki badań biologicznych. Chociaż doktorantka nie wykonywała ich samodzielnie, to w celu analizy wyników musiała zapoznać się z wieloma aspektami chemii medycznej. Bez tego nie byłaby w stanie zaproponować struktur związków do dalszych badań. Nie jestem ekspertem w dziedzinie chemii medycznej, dlatego trudno mi szczegółowo ocenić badania opisane przez mgr Iwan, ale cele i uzyskane wyniki wydają się interesujące. Szczególnie istotne jest wyłonienie struktur wiodących do dalszych badań, które, miejmy nadzieję, pomogą nam w leczeniu wielu chorób.

Warto podkreślić, staranność przygotowania części eksperymentalnej. Analizy związków nie budzą żadnych zastrzeżeń, są na najwyższym światowym poziomie. Niestety jest to obecnie raczej wyjątek niż reguła.

Recenzowana rozprawa doktorska została napisana językiem mało precyzyjnym, w sposób dość niedbały i chaotyczny. Jednak największym jej mankamentem jest brak dyskusji naukowej, szczególnie w części literaturowej. Przygotowanie tak rozbudowanego opracowania jest dużym wyzwaniem i trudno ustrzec się błędów, pomyłek czy niejasności. Znalazłam ich bardzo wiele, ale wymieniam tylko niektóre z nich:

- - strona 17 – Co autorka ma na myśli pisząc ‘wewnętrzne centrum stereogeniczne?’
- - strona 20 ‘skład atomów?’
- - strona 26 i 62– ‘*List ze współpracownikami*’; List dokonał tego odkrycia wspólnie z Barbasem i o ile mi wiadomo w grupie prof. Lerner’a.
- - strona 72 – analiza widm ^1H NMR pozwala na ilościowe określenie stosunku diastereoizomerów. Autorka natomiast stwierdza ‘*Stąd orientacyjny stosunek określiłam na podstawie widma ^1H NMR*’. Skąd takie stwierdzenie?
- - strona 76 – W reakcji redukcji *N*-Boc zabezpieczonych pochodnych **10** i **11** LiAlH_4 prowadzonej w temperaturze pokojowej otrzymano *N*-metylowe pochodne. Czy znany jest mechanizm tego typu przemiany. Skąd pochodzi grupa metylowa?
- - w projektowaniu leków, często przeprowadza się badania teoretyczne, ‘dokowanie cząsteczki do receptora’. Czy rozważano wykorzystanie tego narzędzia albo czy chociaż brano pod uwagę struktury białek wiążących?
- -W podsumowaniu, autorka lakonicznie stwierdza, że jej prace pozwoliły wysunąć kilka wniosków dotyczących powiązania określonych motywów strukturalnych z aktywnością badanych związków. Stwierdzenie to rzeczywiście jest prawdziwe, należało jednak te wnioski podać.

Warto podkreślić, że oprócz czterech publikacji stanowiących podstawę recenzowanej rozprawy, w dorobku Doktorantki znalazły się jeszcze dwie prace przeglądowe, jeden artykuł oryginalny i cztery zgłoszenia/patenty. Jak na naukowca na tym etapie kariery dorobek doktorantki jest bardzo duży.

Podsumowując, mgr inż. Iwan jest dobrze wykształconym chemikiem syntetykiem. Jej rozprawa wpisuje się w ważny nurt syntezy asymetrycznej jakim jest organokataliza, a opublikowane prace będące jej podstawą



świadczą o ciekawości naukowej doktorantki. Doktorantka zbadała właściwości katalityczne otrzymanych związków, a ich struktury wzbudziły zainteresowanie naukowców zajmujących się chemią medyczną. Nawiązane współpracy pozwoliły określić ich właściwości biologiczne. Recenzowana rozprawa zawiera bogaty, dobrze udokumentowany materiał eksperymentalny, a otrzymane wyniki są interesujące i poszerzają naszą wiedzę na temat *N*-heterocyklicznych 2-azabicykloalkanowych. Uwagi krytyczne nie pomniejszają mojej pozytywnej oceny pracy, a postawione pytania wpływają wyłącznie z ciekawości naukowej Recenzenta.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska spełnia wszystkie wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.) w świetle zwyczajowych kryteriów pod względem merytorycznym oceniam ją pozytywnie. Upoważnia mnie to do zgłoszenia wniosku o dopuszczenie mgr inż. Dominiki Iwan do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

Dorota Gryko
Profesor