



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW
Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

Warszawa, 14 sierpnia 2024

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz

„Nowe reakcje karboanionów 2-nitroarylowych i ich azotowych analogów z wybranymi czynnikami elektrofilowymi prowadzące do powstania azotowych związków heterocyklicznych”

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz podsumowuje prace badawcze wykonane przez Doktorantkę w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem dr. hab. Zbigniewa Wróbla, prof. IChO PAN. Podjęte przez nią zadania badawcze związane były z opracowaniem tanich, wydajnych i przyjaznych środowisku metod syntezy pochodnych indoli, chinolin oraz benzimidazoli, a przy ocenie przydatności opracowanych ścieżek syntetycznych kluczowa była możliwość ich efektywnego zastosowania w dużej skali. Dysertacja ma postać zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych (zgodnie z art. 187 ust. 3 ustawy), opatrzonego podsumowaniem w języku polskim i uzupełnionego o deklaracje współautorów.

Na początku pracy Kandydatka przedstawiła spis publikacji wchodzących w skład Dysertacji, wymieniła również swoje wcześniejsze artykuły, a także pokrótce zarysowała cel i założenia pracy. Dość niestandardowo, streszczenia w języku polskim i angielskim umieściła na końcu Rozprawy.

Po zdefiniowaniu celu pracy Doktorantka w zwięzły sposób przedstawiła, oparty na 46 odnośnikach i ilustrowany 26 schematami, przegląd literatury poświęcony kolejno metodom syntezy szkieletu indolu, benzimidazolu i chinoliny. Pokazała również przykłady związków pochodzenia naturalnego oraz innych cząsteczek wykazujących aktywność biologiczną zawierające te motywy strukturalne, w ten sposób dodatkowo uzasadniając celowość podjętych badań. Jak podkreśliła sama Kandydatka, literatura przedmiotu jest bardzo bogata, a w Rozprawie przedstawiony został subiektywnie wybrany, niewielki procent metod pozwalających na uzyskanie pożądaných struktur, niemniej jednak przytoczone przykłady pokazują szerszy kontekst zadania, z którym przyszło jej się mierzyć w pracy badawczej. To, czego mi tutaj zabrakło, to krytyczna ocena przedstawionych metod pod kątem ich uniwersalności, trudności wykonania czy kosztu użytych reagentów, co wydaje się istotne, zwłaszcza w kontekście głównego celu pracy, a mianowicie opracowania metodologii, która pozwoli na tanią i łatwo skalowalną syntezę biblioteki związków o potencjalnym działaniu biologicznym. Niemniej jednak, zaprezentowany przegląd literaturowy stanowi bardzo dobre wprowadzenie do prezentacji wyników badań własnych opisanych w czterech publikacjach oryginalnych stanowiących merytoryczną podstawę ocenianej rozprawy doktorskiej. W każdej z nich Kandydatka jest pierwszą autorką, a jej wkład w prowadzenie badań oraz opracowanie wyników jest znaczący, co potwierdzają oświadczenia współautorów.

Pierwszym etapem badań mgr Walewskiej-Królikiewicz było opracowanie metody syntezy pochodnych 2-trifluorometyloindolu (*Tetrahedron Lett.* **2021**, *86*, 153515). Ten układ strukturalny



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

został wybrany ze względu na jego rozpowszechnienie w związkach o działaniu biologicznym. Zaproponowana metoda była dwuetapowa, obejmowała acylowanie pochodnych nitrotoluenu z wykorzystaniem trifluorooctanu etylu prowadzone w obecności zasady i następczą reduktywną cyklizację prowadzącą do oczekiwanego produktu. Optymalizacja powyższej sekwencji pozwoliła na wydajne otrzymanie szeregu pochodnych 2-trifluorometyloindolu, znalezienie ograniczeń opracowanej metodologii oraz podjęcie prób ich obejścia. Szkoda, że część materiału znalazła się tylko w publikacji i nie była szerzej dyskutowana w Dysertacji. Zabrakło mi również informacji o produktach ubocznych powstających w zaproponowanej sekwencji reakcji. Celem Doktorantki było opracowanie metodologii, która ma szansę znaleźć zastosowanie w produkcji przemysłowej, istotnym więc wydaje się określenie zawartości mieszaniny reakcyjnej i sporządzenie bilansu masowego, przynajmniej dla przykładowej reakcji, tak aby zastanowić się nad możliwościami poprawy wydajności oraz zaproponować sposoby zagospodarowania odpadów.

Kolejny projekt dotyczył syntezy chinolin z ugrupowaniem elektronoakceptorowym w pozycji 4 (*Tetrahedron Lett.* **2023**, *146*, 133632). Tym razem procedura była trzyetapowa, wykorzystywała kondensację typu Knoevenagla aktywowanych pochodnych *o*-nitrotoluenu z aldehydem octowym, następnie cyklokondensację do tlenków chinolin oraz redukcję. Na każdym etapie potrzebna była optymalizacja warunków, ale Doktorantka z sukcesem zrealizowała to zadanie i dla każdej z przemian udało jej się znaleźć metodę pozwalającą na uzyskanie produktów z dobrymi wydajnościami. Niestety, opis tego projektu jest dość lakoniczny, zwłaszcza w części dotyczącej cyklizacji i chociaż Kandydatka pokazała struktury niektórych produktów ubocznych, dokładniejszy mechanizm ich powstawania nie został przedyskutowany. Wprawdzie wiele brakujących informacji dociekliwy czytelnik może znaleźć w publikacji oryginalnej, wołałabym jednak aby znalazły się one również w Dysertacji.

Kolejne dwa projekty dotyczyły syntezy benzimidazoli, odpowiednio z podstawnikami aromatycznymi (*Synlett* **2022**, *33*, 1092) i alifatycznymi (*J. Heterocycl. Chem.* **2024**, *61*, 1101) na atomie azotu. W obu przypadkach kluczowym związkiem przejściowym był iminofosforan. W pierwszej części badań Doktorantka wykorzystwała metodę syntezy substratów opracowaną w zespole Promotora, a następnie zoptymalizowała warunki pozwalające jej na uzyskanie szeregu pochodnych z ugrupowaniem CF₃ w pozycji 2 imidazolu. Znacznie więcej pracy wymagał drugi projekt, ponieważ iminofosforany zawierające podstawniki alkilowe na atomie azotu okazały się nietrwałe. Wymusiło to w pierwszej kolejności przeprowadzenie szeregu reakcji z dwutlenkiem siarki i dwutlenkiem węgla, w celu pośredniego ustalenia wydajności tworzenia iminofosforanów, a dopiero później syntezę benzimidazoli. W tej ostatniej reakcji, wykorzystującej generowane *in situ* iminofosforany, Doktorantka w pierwszej kolejności zastosowała szereg izocyjanianów, co pozwoliło jej na uzyskanie licznych pochodnych z podstawnikiem 2-alkilaminowym, a następnie wykorzystwała związki karbonylowe, przede wszystkim pochodne chlorków kwasowych, w celu uzyskania produktów z ugrupowaniem fenyłowym lub alifatycznym. Zaproponowała również mechanizmy tworzenia produktów ubocznych.

Powyższe publikacje stanowią istotny wkład w rozwój nowych metod pozwalających na wydajną syntezę cennych związków organicznych zawierających szkielet indolu, chinoliny czy benzimidazolu. Co więcej, we wszystkich przypadkach Doktorantka używała tanich i łatwo dostępnych odczynników, a reakcje prowadziła w dużej skali (do 250 mmol), co jest rzadko spotykane w akademickich laboratoriach chemicznych. Udowodniła tym samym, że opracowane



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

przez nią ścieżki syntetyczne mają szansę na implementację w produkcji przemysłowej, chociaż z pewnością będzie to wymagało dalszych badań, jak chociażby opracowanie wcześniej wspomnianego bilansu masowego, zwłaszcza dla związków powstających z niższą wydajnością oraz przedstawienie propozycji zagospodarowania odpadów.

Praca jest dobrze napisana, schematy są estetyczne, chociaż trochę zabrakło staranniejszej korekty edytorskiej, która pozwoliłaby na wyeliminowanie błędów. Z recenzenckiego obowiązku wymienię kilka z nich:

- w strukturze astemizolu brakuje atomu fluoru (rysunek 2), a w strukturze kamptotecyny jest o ugrupowanie metylowe za dużo,
- „wpisują się w odpowiedź na to zapotrzebowanie”,
- „przegląd ten jest zaledwie szkicem tematu”,
- „warunki reakcji mają działanie redukujące”,
- błąd w nazwisku Jacobsa (strona 25),
- „(...) oparta jest na cykloaddycji aromatycznej iminy i związku nienasyconego – *alkenem* lub *alkinem*”,
- strona 31, proces powinien być prowadzony w -50°C , a nie $0-50^{\circ}\text{C}$,
- „o znanej lub przewidywanej aktywności *biologiczna*”,
- „Opisane w literaturze metody zaczynają się”,

przy czym te potknięcia nie wpływają na moją bardzo pozytywną ocenę recenzowanej pracy.

Podsumowując, Kandydatka z sukcesem zrealizowała postawione przed nią cele badawcze, opracowała wydajne metody syntezy cennych związków opartych na szkieletach indolu, chinoliny i benzimidazolu, motywów strukturalnych często obecnych w aktywnych związkach farmaceutycznych. W części z nich udało jej się również wprowadzić dodatkowy podstawnik CF_3 , który z reguły dodatkowo zwiększa przydatność substancji w praktyce medycznej. Opracowane metody wykorzystują tanie i łatwo dostępne substraty, a zwiększanie skali procesu nie wpływa znacząco na jego wydajność, co pokazuje ich potencjał do wykorzystania w wielkoskalowej produkcji API. Co więcej, bardzo obszerny materiał badawczy zawarty w materiałach dodatkowych załączonych publikacji pokazuje ogrom włożonej pracy i potwierdza, że Doktorantka jest sprawną eksperymentatorką i posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Uważam, że praca doktorska mgr Magdaleny Walewskiej-Królikiewicz spełnia wszystkie wymogi stawiane przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.: Dz.U. 2023 r. poz. 742 z późn. zm.), dlatego wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.