



Dr hab. Beata Jasiewicz, prof. UAM
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Ul. Umultowska 89b
61-614 Poznań
beatakoz@amu.edu.pl

Poznań, dnia 15 kwietnia 2019 r.

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Moniki Nowak

“Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzochinazolin”

wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego

pod kierunkiem dr hab. Andrzeja Józwiaka, prof. UŁ

(promotor pomocniczy dr Zbigniew Malinowski)

Związki heterocykliczne zawierające w pierścieniu atom azotu zajmują centralne miejsce w chemii związków heterocyklicznych, zarówno ze względu na bardzo szerokie i różnorodne zastosowania praktyczne, jak i nadzwyczaj bogatą chemię. Bicykliczny szkielet chinazoliny stanowi jeden z często występujących motywów strukturalnych w nowo opracowywanych i wprowadzanych na rynek środkach farmaceutycznych. Motyw ten występuje również w licznych produktach naturalnych.

Prezentowana do recenzji rozprawa doktorska pani mgr Moniki Nowak dotyczy syntezy nowych aminowych, formamidowych oraz sulfanylowych pochodnych benzochinazolin. Inspiracją do przeprowadzenia chemicznej syntezy tej grupy związków były przesłanki o ich potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych.

Wykazanie potencjalnej aktywności biologicznej lub terapeutycznej nowych związków chemicznych jest obecnie kluczową przesłanką do podjęcia prac koncepcyjnych nad opracowaniem metody ich chemicznej syntezy. Mając na uwadze potencjalną aktywność biologiczną wspomnianych pochodnych podjęcie przez Panią mgr Monikę Nowak badań dotyczących metod syntezy, ustalenia struktury i badania właściwości biologicznych tej grupy związków było jak najbardziej uzasadnione zarówno ze względów poznawczych jak i praktycznych.

Przedstawiona do recenzji praca ma formę cyklu złożonego z 4 artykułów naukowych w języku angielskim opublikowanych w latach 2014-2018 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o współczynnikach wpływu (IF): 2,377 (*Tetrahedron* – dwie prace), 2,369 (*Synlett*) oraz 1,048 (*Arkivoc*). We wszystkich pracach Pani mgr Monika Nowak jest pierwszą autorką; jedna z prac (*Synlett*) jest pracą monoautorską. Załączone oświadczenia współautorów publikacji wskazują na dominujący wkład Doktorantki w prace eksperymentalne (synteza nowych pochodnych) oraz istotny udział w dyskusji wyników badań. Listę opublikowanych dokonań Autorki uzupełniają 3 kolejne prace, z czego dwie ukazały się w *Monatshefte für Chemie* a jedna w *Tetrahedron*.

Główne rozdziały recenzowanej rozprawy obejmują **Część literaturową** oraz **Badania własne**. Ponadto w skład pracy wchodzi kopie 4 publikacji stanowiących podstawę rozprawy, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów publikacji, podsumowanie oraz spis odnośników literaturowych.

Część literaturowa stanowi nieco ponad 20-stronicowe wprowadzenie do przedstawianych zagadnień i zawiera krótkie omówienie biologicznej reaktywności licznych syntetycznych analogów chinazoliny i benzochinazoliny oraz syntetyczną informację na temat metod syntezy układów zawierających szkielet chinazolinonu. Niewątpliwie dużym atutem tej części pracy są liczne schematy (23 schematy) i rysunki oraz tabela zawierająca przykłady leków oraz potencjalnych farmaceutyków posiadających w swojej strukturze układ chinazoliny lub chinazolinonu. Przedstawione w tej części pracy zagadnienia nawiązują do

przeprowadzonych przez Autorkę badań i świadczą o jej dobrym przygotowaniu teoretycznym dotyczącym podjętej tematyki badawczej. Moim zdaniem, część literaturowa, aczkolwiek bardzo zwięzła, stanowi wyczerpujące omówienie tematu. Doktorantka cytuje w tej części około 100 pozycji literaturowych. W większości są to prace, które ukazały się w ciągu ostatnich kilkunastu lat.

Kolejny 20 stronicowy rozdział pracy należy uznać za najważniejszą część rozprawy, gdyż poświęcony jest omówieniu wyników badań własnych Autorki. W pierwszym etapie badań Pani mgr Monika Nowak otrzymała (wykorzystując reakcje metalowania lub wymiany bromu na lit) *N*-podstawione amino naftaleny, które poddano reakcji bromowania za pomocą NBS, a następnie deprotekcji grupy aminowej. Kolejny krok syntez to konstruowanie szkieletu pochodnych benzochinazolin. Ostatni etap prac syntetycznych to otrzymywanie docelowych aminowych, amidowych oraz sulfanilowych pochodnych benzochinazolin w reakcjach sprzężania katalizowanych metalami.

Opis badań własnych uzupełniają załączone publikacje. Dwie pierwsze prace opublikowane w *Tetrahedron* dotyczą syntezy podstawionych benzochinazolinonów z wykorzystaniem reakcji typu Buchwalda Hartwiga. W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymano szereg nowych pochodnych, w tym dwa związki o znacznej aktywności antynowotworowej. Kolejna praca to artykuł opublikowany w *Synlett* dotyczący tematyki zawartej w pracy (wykorzystania amidów Weinreba jako bloków budulcowych w syntezie chemicznej). W ostatniej pracy opisano syntezę benzochinazolinów z wykorzystaniem amino naftalenów.

Dyskusja wyników stanowi jasny, zrozumiały i czytelny opis wykonanych badań wzbogacony licznymi schematami reakcji (10 schematów) oraz kilkoma tabelami. Doktorantka przedstawia także prawdopodobne ścieżki syntezy niektórych produktów (Schemat H). Należy docenić wysiłek i umiejętności warsztatowe Doktorantki. Synteza kilkudziesięciu pochodnych na poszczególnych etapach syntezy związków docelowych (Doktorantka otrzymała około 60 nowych związków) daje wyobrażenie o ogromnym nakładzie pracy eksperymentalnej Pani mgr Moniki Nowak. Doktorantka wykonała szereg

eksperymentów mających na celu zoptymalizowanie warunków reakcji poprzez dobór odpowiedniego reagenta, temperatury czy też czasu reakcji.

Wybrane pochodne poddano badaniom, których celem było określenie ich aktywności przeciwnowotworowej w stosunku do komórek nowotworowych HT29 i HCT116 (rak jelita grubego) oraz A549 (rak płuc). Przeprowadzono także testy aktywności związków w stosunku do ludzkich limfocytów krwi obwodowej. W krótkim podsumowaniu Doktorantka przedstawia najistotniejsze osiągnięcia swojej pracy.

Nie mam żadnych zastrzeżeń dotyczących merytorycznej strony publikacji przedstawionych do oceny jako rozprawa doktorska tym bardziej, że materiał badawczy zaprezentowany w pracy został już zrecenzowany na etapie zatwierdzania publikacji do druku. Mam jednak kilka pytań, które odnoszą się do części pracy przedstawionej w autoreferacie:

1. Autorka pisze, że w reakcjach deprotekcji z udziałem TFA w reakcjach transformacji związków **18** i **21** w aminonaftaleny **19** i **22** uzyskano trudne do identyfikacji mieszaniny poreakcyjne – proszę przybliżyć na czym polegała trudność i jak w/w trudności wpływają na ostateczne wyniki pracy.
2. Do badań biologicznych wybrano 9 pochodnych – czy Autorka mogłaby rozszerzyć swoją prezentację o kryteria wyboru związków.
3. Rozprawa doktorska w formie „klasycznej” dysertacji pozwala opisać także te eksperymenty, których wyniki nie były satysfakcjonujące w przeciwieństwie do publikacji, gdzie zwykle takie rezultaty są pomijane. W swojej wypowiedzi Doktorantka może udzielić dodatkowych informacji, czy:
 - a. W ramach badań przeprowadzono również eksperymenty, których wyniki nie zostały zaprezentowane w publikacjach;
 - b. Jeżeli tak, proszę o przybliżenie tych eksperymentów i, konsekwentnie, czy wnioski z nich mogą uzupełnić konkluzje przedstawione w autoreferacie.



Cała praca jest zredagowana z dużą starannością i dokładnością. Liczba błędów edytorskich lub niezbyt fortunnych określeń typu: „mając w rękę metylobenzochinazolinon **39** (str 56) jest minimalna co dowodzi starannej korekty.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje multidyscyplinarność podejścia gdzie obok zaprezentowanych syntez organicznych Doktorantka prezentuje analizę cytotoksyczności wybranych związków.

Na podstawie lektury rozprawy doktorskiej oraz analizy dorobku naukowego Pani mgr Moniki Nowak mogę stwierdzić, że jest ona bardzo dobrze rokującym na przyszłość młodym naukowcem. Świadczy o tym zarówno jej dotychczasowy dorobek naukowy jak i udział w 18 konferencjach naukowych. Doktorantka była także kierownikiem jednego projektu badawczego w ramach *Dotacji celowej dla młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich w 2015 roku.*

Stwierdzam zatem, że w mojej opinii dysertacja spełnia wszystkie wymogi określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) ora Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 roku (w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, Dz.U.2016, poz. 1586). Na tej podstawie wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr Moniki Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o wyróżnienie pracy.

Beata Jasiewicz