



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Chemii

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7
tel. 56 611 4302, fax 56 611 4526

dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK

Toruń, 6 czerwca 2017r.

Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr Łukasza Szczupaka pt. „Metaloorganiczne pochodne chromonu oraz 7-ADCA: synteza, struktura i aktywność biologiczna” wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej, Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Konrada Kowalskiego, prof. UŁ, przygotowanej w formie monotematycznego cyklu publikacji wraz z autoreferatem.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr Łukasza Szczupaka obejmuje sześć spójnych tematycznie publikacji o charakterze eksperymentalnym. Artykuły naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2013-2017, wszystkie w uznanych czasopismach z tzw. „Listy Filadelfijskiej”, trzy prace w *Journal of Organometallic Chemistry* (IF = 2,090) i po jednej pracy w *European Journal of Medicinal Chemistry* (IF = 3,982), *Molecules* (IF = 2,749) i *Organometallics* (IF = 4,185). Sumaryczny IF dla recenzowanych prac to 17,186, co stanowi 195 punktów MNiSW i świadczy o bardzo dobrym poziomie prac będących podstawą pracy doktorskiej. Do dokumentacji został załączony czterdziestoosiemiostronicowy autoreferat obejmujący wstęp, omówienie badań własnych, podsumowanie i spis literatury. Do materiałów załączona została dodatkowo informacja na temat dorobku naukowego doktoranta, z której wynika, że badania naukowe wykonywane podczas pracy doktorskiej były finansowane w ramach dwóch grantów NCN oraz jednego grantu w ramach „dotacji celowej dla młodych naukowców i uczestników studiów

doktoranckich”, w których był wykonawcą. Wyniki doktoranta były prezentowane na 29 konferencjach naukowych z czego 7 doniesień na konferencjach międzynarodowych.

Zaprezentowane do recenzji prace mają charakter interdyscyplinarny. Obejmują opracowanie syntezy nowych połączeń metaloorganicznych oraz badania nad ich aktywnością biologiczną, a w szczególności antynowotworową i przeciwbakteryjną. Z załączonych oświadczeń współautorów publikacji wynika jednoznacznie, że prace badawcze dotyczące syntezy pochodnych metaloorganicznych, określanie struktury otrzymanych pochodnych oraz badania elektrochemiczne są wyłącznie autorstwa mgr Łukasza Szczupaka. Badania biologiczne prowadzone były we współpracy z kilkoma ośrodkami krajowymi i zagranicznymi.

Celem badań podjętych przez doktoranta było opracowanie syntezy nowych związków metaloorganicznych, o potencjalnych aktywnościach biologicznych, (pochodne ferrocenyłowe, rutenocenyłowe, kompleksy kobaltu, złota i renu) na bazie chromonu lub kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporynowego (7-ADCA). Podjęta tematyka jest fragmentem szerszych badań nad syntezą pochodnych biometaloorganicznych prowadzonych w grupie profesora Konrada Kowalskiego.

Poruszana problematyka jest bardzo interesująca i aktualna, ponieważ pochodne metaloorganiczne posiadają udowodnioną aktywność biologiczną jak i związki zawierające w swojej strukturze układ chromonu i 7-ADCA są aktywne biologicznie. Wykazano, że posiadają właściwości przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne i przeciwutleniające. Stosowane są np. w chorobach układu nerwowego, sercowo-naczyniowego, otyłości i cukrzycy.

Badania prowadzone przez doktoranta zostały zaprezentowane w formie sześciu prac. W pierwszej pracy autor przeprowadził syntezę czterech pochodnych chromonu modyfikowanych w pozycji 6 grupą ferrocenyłowinyłową. Związki zostały otrzymane w oparciu o katalizowaną palladem reakcją Hecka odpowiednich 6-bromochromonów zawierających dodatkowe podstawniki w pozycji 2 lub 3 z winyloferrocenem. Pochodna bez podstawników wykazała najwyższą cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych białaczki CCRF-CEM, natomiast pochodna zawierająca w pozycji 3 grupę 2-karboksyetyłową wykazała aktywność przeciwbakteryjną wobec niektórych bakterii z grupy paciorkowców.

W kolejnej pracy doktorant wybrał do badań pochodne chromonu zawierające w pozycji 3 grupę 2-karboksyetylową, a w pozycji 6 brom lub winyloferrocenyloową, a następnie otrzymał odpowiednie amidy na drodze dwuetapowej syntezy poprzez aktywne estry *N*-sukcynimidowe i reakcję z propargiloaminą. Związki te w reakcji z $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ prowadziły do syntezy kompleksów dikobaltowoheksakarbonylkowych oraz w reakcji z etynyloferrocenem dały pochodną z dwoma wiązaniami potrójnymi. Badania biologiczne wykazały, że przyjęte modyfikacje w grupie kwasowej doprowadziły do zwiększenia aktywności antynowotworowej, a obecność grupy winyloferrocenylowej w pozycji 6 jest kluczowa dla tej aktywności. Trzecia praca to syntezy 1-ferrocenyloetynylochromonów podstawionych w pozycji 2 lub 6. Związki te otrzymane zostały w warunkach reakcji Sonogashiry pomiędzy odpowiednimi bromkami i etynyloferrocenem. Produkty podstawione w pozycji 2 wobec estru Hantzscha i mieszaniny $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}/\text{AgOTf}$ prowadziły do cyklizacji z utworzeniem pochodnej pterokarpenu, w której jeden z pierścieni został zastąpiony grupą ferrocenylową. W zmodyfikowanych warunkach reakcji Sonogashiry wobec powietrza obserwowano tworzenie się w jednym etapie innego produktu cyklicznego ferrocenylowej pochodnej kumestanu. Otrzymane pochodne wykazały aktywność antynowotworową wobec wybranych linii komórkowych. Kolejne dwie prace to aplikacje chromonów zawierających funkcję amidową otrzymanych w pracy drugiej do syntezy kompleksów $\text{Re}(\text{I})$ i $\text{Au}(\text{I})$. Kompleks Re został otrzymany w jednoetapowej reakcji z $\text{ClRe}(\text{CO})_3\text{Phen}$ (Phen – fenantrolina) wobec AgOTf i trietyloaminy. Nowa pochodna wykazywała pomarańczowo-czerwoną luminescencję i charakteryzowała się wysoką fotostabilnością. Związek ten został wykorzystany jako sonda bioluminescencyjna do badania komórek nowotworowych C2C12 u myszy. Za pomocą konfokalnej mikroskopii fluorescencyjnej wykazano, że kumuluje się w cytoplazmie, mitochondriach i retikulum endoplazmatycznym. Kompleksy Au otrzymano analogicznie w wyniku reakcji odpowiednich alkinylchromonów z $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ wobec izopropylloaminy. Otrzymane związki Au wykazały wysoką cytotoksyczność wobec wybranych linii komórkowych i wysoką aktywność antybakteryjną selektywnie wobec bakterii Gram-dodatnich. Szósta praca to modyfikacje strukturalne 7-ADCA. Połączenie ferrocenylowe i rutenocenylowe zostały otrzymane z kwasów i oksokwasów ferrocenylo- i rutenocylobutanowych i pentanowych, które były transformowane do aktywnych estrów *N*-sukcynimidowych i w reakcji z 7-ADCA prowadziły do syntezy odpowiednich pochodnych metalocenowych. Związki były badane pod kątem aktywności antybakteryjnej. Badano

również mechanizmy inhibicji enzymów bakteryjnych np. DD-karboksypeptydazy i wykazano, iż pochodne rutenocenyłowe są lepszymi inhibitorami niż ich analogi ferrocenyłowe. Przeprowadzono badania biokryystalograficzne dla CTX-M-14-laktamazy z kowalencyjnie związaną pochodną rutenocenyłową. Bardzo ciekawym uzupełnieniem prowadzonych badań było przebadanie właściwości elektrochemicznych wybranych kompleksów oraz potwierdzenie budowy wybranych pochodnych w oparciu o analizę kryystalograficzną.

Po zapoznaniu się z przedłożonymi pracami stwierdzam, że recenzowana praca doktorska posiada dużą wartość zarówno z uwagi na nowatorski jak i interdyscyplinarny charakter, a postawione cele w pełni zostały zrealizowane.

Do załączonych prac został dołączony 48 stronicowy autoreferat. Pierwsza część to wstęp, w którym doktorant opisuje budowę i podział flawonoidów wraz z podaniem przykładowych struktur tych związków. W kolejnych pięciu rozdziałach omawiane są metody syntezy chromonów, ich aktywność biologiczna z podziałem na aktywność przeciwutleniającą, przeciwzapalną, przeciwnowotworową, przeciwbakteryjną i wspomagającą układ sercowo-naczyniowy. Kolejny rozdział to wprowadzenie do chemii biometaloorganicznej, w którym doktorant uzasadnia podjęcie rozwijanej tematyki badań. Rozdziały piąty i szósty prezentują dotychczasowe syntezy połączeń metaloorganicznych pochodnych chromonu, podstawowe informacje o antybiotykach β -laktamowych i ich połączeniach metaloorganicznych. Do autoreferatu dołączony został obszerny spis literatury obejmujący 122 pozycje.

Drobne uwagi dotyczące tego fragmentu rozprawy to: a) na stronie 9, Rys 2. struktury katechiny i epikatechiny są takie same; b) na stronie 9 i 10 nazwy związków są błędne zamiast daidzeniny i florentyny poprawne nazwy to daidzeina i floretyna; c) na stronie 23 Schemat 13 w strukturach 95a-j i 97e,g,j usunięto podstawniki R_1 , R_3 , R_4 ; w związku 97g grupa metoksyłowa powinna znajdować się w położeniu R_3 ; d) na Schematach 19 i 20 poprawna struktura użytego reagenta to $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, e) w spisie literatury pozycja 14 poprawna numeracja stron to 141-158, a nie A-R.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić bardzo duże umiejętności doktoranta w zakresie nowoczesnej syntezy organicznej, metod separacji i badań strukturalnych. Opracowanych i zanalizowanych zostało 27 nowych połączeń

metaloorganicznych o potwierdzonej aktywności biologicznej. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana mgr Łukasza Szczupaka w pełni spełnia wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku. Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Łukasza Szczupaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoki poziom naukowy prowadzonych badań i dorobek publikacyjny doktoranta wchodzący w skład recenzowanej rozprawy zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pana mgr Łukasza Szczupaka przez Radę Wydziału Chemii UŁ.



dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK