

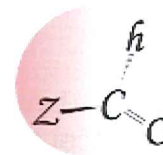


Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej

Zakład Chemii Organicznej

ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa

tel.: +48 22 234 7572; e-mail: stan@ch.pw.edu.pl



Warszawa, 12 maja, 2021 r.

Stanisław Ostrowski  
Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska  
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Natalii BUSZTY,  
z tytułowanej  
"Nowe pochodne aminopropan-2-olu jako potencjalne  $\beta$ -blokey"**

Rozprawa doktorska mgr Natalii Buszty plasuje się w obszarze syntezy organicznej i dotyczy otrzymywania nowych potencjalnych leków z grupy  $\beta$ -blokerów. Jest to temat aktualny ze względu na szerokie stosowanie leków tego typu w terapii; u pacjentów cierpiących na schorzenia sercowo-naczyniowe. Stanowią one ważną grupę związków. Wprowadzenie na rynek leku, który miałby pożądaną aktywność, a przede wszystkim zminimalizowane skutki uboczne, i mógłby być bezpiecznie stosowany, będzie zawsze mile widziane.

Praca została wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej im. Ignacego Łukasiewicza, a promotorem rozprawy jest Pani prof. Grażyna Groszek. Mieści się ona w spektrum zainteresowań Pani promotor. Promotorem pomocniczym w przewodzie jest Pani dr inż. Agata Bajek-Bil. Praca jest zwieńczona wstępnymi badaniami biologicznymi otrzymanych związków docelowych.

Dysertacja obejmuje zagadnienia z pogranicza chemii, biologii i farmacji. Tak zresztą zadeklarowała sama Autorka. Jest przygotowana w sposób klasyczny. Składa się z rozdziałów, od *Wstępu* i *Części literaturowej* poczynając, a na spisie *Literatury cytowanej* kończąc. Poprzedza je spis treści, wykaz skrótów i symboli oraz informacje ułatwiające czytanie tekstu. Zawiera także wymagane w pracach doktorskich *Streszczenie* i przygotowany w języku angielskim *Abstract*. Autorka dodała jeszcze listę ze swoim dorobkiem naukowym, na który składają się 4 oryginalne publikacje w czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej i 9 doniesień konferencyjnych. Rozprawa ma 150 stron i 295 pozycji w spisie literatury.

W *Części literaturowej* Doktorantka umiejscowiła swoją pracę we współczesnych trendach, dotyczących syntezy leków, ich projektowania, studiów *in silico*, itp. Odnosi się w tych rozważaniach także do tytułowych  $\beta$ -blokerów. Ale ten rozdział ułożył się w dwie części i w części drugiej pojawia się solidny przegląd, dotyczący otrzymywania hydroksylowych pochodnych związków aromatycznych, w uproszczeniu można powiedzieć fenoli i związków fenolopodobnych.

Na początku Doktorantka opisuje biologię organizmu i wiązanie leku z receptorem, wywołujące (bądź nie wywołujące) jego odpowiedź biologiczną. Dość szczegółowo odnosi się do procesu odkrywania leków i wprowadzania ich do leczenia; przedstawia procedury dochodzenia do leku. Dalej przybliży historię tworzenia receptora. Sądzę, że wiele podanych w tym fragmencie pracy ciekawych informacji może być nieznaną nawet osobom zorientowanym w tematyce. Słusznie zwraca uwagę, że izolowanie substancji leczniczych ze źródeł naturalnych przegrywa z syntezą organiczną, ponieważ istotne ograniczenie stanowi tu skala pozyskiwania, a po

drugie – bywa kłopotliwe. Kończąc tę część, chcę tylko zauważyć, że autor pracy dotyczącej struktury receptora  $\beta_2$  (str. 28) nazywa się Rasmussen, a nie Ramussen.

Dalej Autorka poświęca trochę uwagi tzw. wirtualnemu skryningowi (*virtual screening*) i daje przykłady wprowadzonych z jego pomocą leków, np. tirofiban (który blokuje agregację płytek krwi) i stosowany w okulistyce dorzolamid. Doktorantce w pracy udało się pomylić i nazwy, i struktury tych związków (str. 16). Opisuje testowanie potencjalnych leków, zastosowanie chemii kombinatorycznej i sztucznej inteligencji w całym procesie dochodzenia do leku, co znacznie obniża koszty ponoszone w tych przedsięwzięciach przez firmy farmaceutyczne.

Rozdział jest ilustrowany licznymi rysunkami i diagramami. Należy podkreślić, że większość z nich stanowi opracowanie własne Autorki.

W drugiej części tego rozdziału opisane są metody otrzymywania fenoli, zarówno te wielkotonażowe (przemysłowe), jak i reakcje prowadzone w skali laboratoryjnej. Wszystko zaczyna się od podręcznikowych przykładów, ale dalej pojawiają się bardzo różne metody i produkty: naftole, fenole będące pochodnymi znanych aminokwasów, itp. Omówione są reakcje katalizowane układami katalitycznymi zawierającymi sole lub kompleksy metali przejściowych i metali szlachetnych; wreszcie – reakcje enzymatycznego przekształcania węglowodorów do fenoli i naftoli. Te biokatalizowane procesy bardzo dobrze wpisują się w zieloną chemię. Omawiając metody laboratoryjne otrzymywania fenoli, Doktorantka ilustruje ich wykorzystanie w syntezie konkretnych, przydatnych związków.

Przy metodzie kumenowej Autorka zwraca uwagę na nadprodukcję przemysłową acetonu, będącego tutaj produktem ubocznym. W istocie jest to dzisiaj ważna kwestia. W przypadku naftoli, należy podkreślić, że są one najważniejszymi pochodnymi naftalenu – półproduktami stosowanymi do otrzymywania takich materiałów jak barwniki, pestycydy, pigmenty czy leki.

W sumie część literaturowa liczy sobie 40 stron. Tak się jednak składa, że studia literaturowe rozciągają się także na rozdział *Badania własne*. Autorka zajmuje się tutaj budową  $\beta$ -blokerów. Interesuje ją w szczególności aromatyczny (tak zwany lewy) fragment cząsteczki, który dla przejrzystości oznaczyła w pracy kolorem niebieskim. Co ciekawe, w późniejszych badaniach *gros* pracy koncentruje się na prawym fragmencie. Do rozważań wybrała trzy znane struktury: celiprolol oraz pindolol i 2F109 (z pierścieniem indolu), a także karwedilol (z pierścieniem karbazolu). Następnie omawia syntezę *N*-podstawnika na kilku wybranych, reprezentatywnych przykładach. Na str. 55 opis syntezy jest nieprawidłowy; w metodzie *b*): z ftalimidkiem potasu reaguje już bromopochodna otrzymana z gwajakolu, a nie – jak podano – 1,2-dibromoetan.

W końcu Doktorantka przybliży podejście do syntezy tej części farmakofora  $\beta$ -blokerów, która ma w swej strukturze grupę OH i centrum stereogeniczne. Opisuje literaturowe syntezy różnych  $\beta$ -blokerów aż po kinetyczne rozdziały otrzymanych mieszanin racemicznych, które katalizowano lipazami.

W tym miejscu też mam uwagę. Przedstawione na str. 56 (Schemat 3.8) otwarcie pierścienia oksiranowego przebiega inaczej niż podają podręczniki akademickie. Prosiłbym o komentarz w trakcie obrony.

Przy reakcji multikomponentowej Passeriniego Autorka używa nomenklatury izocyjanki (str. 59). W chemii organicznej przyjęło się używać określenia izonitryle (tak jak nitryle). Określenie izocyjanki i cyjanki powszechnie jest stosowane w chemii nieorganicznej.

I wreszcie badania własne. Główne cele pracy, jak już fragmentarycznie wspomniałem w różnych miejscach recenzji, koncentrowały się na:

- po pierwsze, zaprojektowaniu i opracowaniu efektywnej syntezy serii nowych potencjalnych leków z grupy  $\beta$ -blokerów;
- po drugie, przeprowadzeniu wstępnych badań biologicznych otrzymanych związków.

Badania obejmują syntezę totalną tytułowych związków. Z syntetycznego punktu widzenia Autorka otrzymała cztery układy  $\beta$ -blokerów na bazie 4-hydroksyindolu, przy czym dwa z nich różnią się od pozostałych jedynie zabezpieczeniem grupy OH we fragmencie *N*-podstawnika. Ale w badaniach farmakologicznych Doktorantkę interesowały zarówno racematy tych związków, jak i czyste enancjomery – co sprowadzało się do przygotowania dwunastu obiektów badawczych. Jak wspomniałem wyżej część aromatyczną stanowił pierścień indolowy, a *N*-podstawnik wywodził się także z aromatycznego układu. Do otrzymania odpowiedniej aminy jako związek wyjściowy Doktorantka wybrała 1,2-dihydroksynaftalen. Do otrzymania farmakofora zaadoptowała literaturowy sposób syntezy Tejani-Butta i Brunswicka. Ponadto, dysponowała kluczowym epoksydem, który zawierał w swej strukturze pierścień indolu, co w znacznej mierze skracało syntezę.

Autorce udało się zaproponować modyfikację syntezy 1,2-dihydroksynaftalenu, który po opracowaniu warunków otrzymała z bardzo dobrą wydajnością – z 1- lub 2-naftolu. Kluczowe na potrzeby dalszych etapów syntezy były: 2-metoksy- i 2-benzyloksynaftalen-1-ol oraz 1-metoksy- i 1-benzyloksynaftalen-2-ol. Autorka otrzymała je z pochodnych 1-naftalenokarboaldehydu (które są dostępne handlowo) oraz z 1-hydroksy-2-naftalenokarboaldehydu, którego otrzymywanie musiała opracować. W tym miejscu chcę podkreślić wręcz benedyktyńską pracę i cierpliwość przy testowaniu różnych metod i przy optymalizacji poszczególnych reakcji. Wartością tej pracy jest zebrane doświadczenie, dotyczące syntezy pochodnych 1,2-dihydroksynaftalenu. W tym miejscu mała uwaga. W ostatnim zdaniu na stronie 88, które jest konkluzją rozważań rozdziału 3.3.2.2.2. pojawił się błąd – chodzi o cztery związki **3.11**, **3.12**, **3.17** i **3.25**, a nie o **3.11**, **3.12**, **3.17** i **3.27**. Niestety ta numeracja zaczęła żyć własnym życiem i pojawia się dalej w tekście, np. na str. 91 i na Schemacie 3.49; a także w części eksperymentalnej na str. 122 w przepisie na otrzymywanie pochodnej naftoksy-acetonitrylu, co już powoduje pewne zamieszanie w śledzeniu tekstu.

Następnie, otrzymane pochodne naftolu Doktorantka przekształciła do pożądaných pierwszorzędowych amin, testując dwie metody – reakcję Gabriela i cyjanometylowanie grupy OH. Ta druga okazała się znacznie bardziej wydajna – dając (na dwa przejścia) nawet 87% wydajności.

Autorka domknęła syntezę serii  $\beta$ -blokerów, prowadząc addycję otrzymanych amin do epoksydu, zawierającego w swej strukturze pierścień indolowy i mającego jedno centrum stereogeniczne. Ten kluczowy epoksyd miała do dyspozycji w macierzystym zespole, zarówno w postaci racematu, jak i w postaci form enancjomerycznych. Otrzymała w ten sposób dwanaście wspomnianych wcześniej  $\beta$ -blokerów, z wydajnościami w przedziale 68-99%. Zdejmując zabezpieczenie benzyłowe z grupy hydroksylowej (wodorem na palladzie), dołożyła jeszcze 6 nowych  $\beta$ -blokerów. Ostatecznie, sześcioma pochodnymi benzyłowymi się nie zajmowała.

Wstępne badania farmakologiczne były obiecujące, chociaż otrzymane związki zawsze wykazywały mniejsze powinowactwo do receptora  $\beta_1$ -adrenergicznego od wszechobecnego na rynku propranololu. Były za to porównywalne z karwedilolem.



Dwie uwagi dotyczące spisu literatury i prezentowania danych w części eksperymentalnej. W opisie widm, tam gdzie multipletość jest wynikiem nakładania się sygnałów pochodzących od dwóch i więcej nierównocennych protonów, powinno się stosować, co najwyżej, notację: 'widoczny t', 'widoczny q', itd. W pracy bywa inaczej, np. przesunięcie chemiczne  $\delta = 7.86$  ppm dla związku **3.9** (str. 108).

Doktorantka bardzo szczegółowo podaje cytowania w spisie literatury. Ale w przypadku nazw czasopism obowiązują ogólnie przyjęte skróty, czego nie zawsze udało się Jej dopilnować, np. odsyłacze [128], [142], [146], [175], [186], [188].

I część oceny odnosząca się do samego tekstu, jego strony redakcyjnej, prezentacji danych, wszelkich potknięć literowych i innych błędów. Niektóre uwagi przesłałem bezpośrednio Autorce. W recenzji podaję tylko kilka przykładów, które wymagają komentarza lub dyskusji:

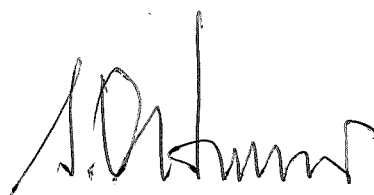
- 1) str. 1-3; wykaz skrótów: niektóre skróty odnoszą się do terminologii powszechnie stosowanej (np. DMF, Et<sub>2</sub>O, MeOH, *m*-CPBA, h) – można było pominąć
- 2) str. 5: Doktorantka podaje, że zarejestrowane widma związków są zamieszczone w *Załącznikach*. Należało dodać, że zlokalizowane są na nośniku elektronicznym.
- 3) str. 37; niezręcznie wypadło odwołanie się do metody opisanej (cytuję) „przez Baeyera-Villigera”. Jest to bowiem nie jeden autor dwojga imion, ale dwóch chemików, którzy są autorami tej metody.
- 4) str. 43: prace Chakraborti'ego: zgodnie z tym co napisała Autorka niepotrzebnie jest wyróżniony anilid, ponieważ to także jest amid; a amidy już były wymienione. Rzecz w tym, że na rysunku tym amidem jest uretan. I przekaz byłby poprawny, gdyby właśnie ta prawidłowa nazwa pojawiła się w tekście.
- 5) str. 52: autorem opisanej syntezy pindololu jest A. Hofmann, a nie A. Hoffman. Także pierwszy autor patentu nazywa się inaczej: Troxler, a nie Troxsler.
- 6) str. 59: Doktorantka używa określenia 'chiralna pula' (dla ang. *chiral pool*). W języku polskim spotyka się różne określenia. Osobiście polecam termin zaproponowany w tłumaczeniu akademickiego podręcznika autorstwa Claydena i in. (tom IV) – 'chiralny bank' lub 'bank zasobów chiralnych'.
- 7) str. 62-63: nazwy cykliczny sulfid i cykliczny sulfon są raczej niepoprawne; to siarczan(IV) i odpowiednio siarczan(VI)
- 8) str. 74: powinno być Pezzelli i in., a nie Pezzela
- 9) Na Schemacie 3.44 pewne zapisy transformacji związków należało doprecyzować. Czytelnik domyśla się o co chodzi, ale mógłby równie dobrze powiedzieć, że np. grupa OCH<sub>3</sub> została wymieniona na benzylową (przekształcenie związku **3.26** w **3.31**).
- 10) str. 85: Baeyra-Villigera → Baeyera-Villigera
- 11) mrówczan **3.16** na Schemacie 3.42 jest podany jako związek **3.14**
- 12) str. 92: określenie „przy węglu” jest niepoprawne; powinno być „przy atomie węgla” (dwa razy)
- 13) str. 105: określenie „przy pomocy spektrometru” jest niepoprawne; powinno być „za pomocą”
- 14) str. 105: Autorka podaje, że widma MS zostały zarejestrowane na aparacie AMD 604; aż trudno uwierzyć, że gdzieś jeszcze jest taki spektrometr (proszę o komentarz).

Nie zakończę jednak wyliczaniem tych krytycznych uwag, ponieważ redakcyjne przygotowanie pracy zasługuje na pochwałę. Napisana jest ona poprawnym językiem, starannie; dobrze się ją czyta. Czasem Autorka podchodziła do tekstu aż nazbyt emocjonalnie (wyrażenia: 'zmagania syntetyczne', 'podjęłam wyzwanie',

'walcz albo uciekaj'). Ale recenzent jest też pełen uznania dla struktury niektórych zdań i sformułowań, np. „wszystko to przesuwa granice niemożliwego w medycynie” (str. 28).

Reasumując, powyższe krytyczne uwagi w recenzji nie zmieniają mojej pozytywnej oceny pracy doktorskiej. Mają one charakter jedynie mało znaczących roboczych potknięć. Temat został zrealizowany. Autorka wykorzystywała standardowy zestaw metod spektroskopowych przy ustalaniu struktury związków, wykazując przy tym biegłość w posługiwaniu się różnymi metodami i technikami badawczymi.

Przedstawiona przez Panią mgr Natalię Busztę rozprawa spełnia ustawowe wymagania stawiane pracom doktorskim. Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny *Inżynieria Chemiczna* Politechniki Rzeszowskiej o dopuszczenie jej autorki do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Ostrowski'. The signature is fluid and cursive, with a prominent vertical stroke at the beginning.

