dr hab. n. farm. Małgorzata Jeleń, prof. ŚUM

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

manowak@sum.edu.pl

tel. 32 364 1604

Sosnowiec, 11.11.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt.: *" Badania nad syntezą i właściwościami nowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu jako składników chelatów mikroelementowych"*

autorstwa Pana mgr inż. Marcina Łuczyńskiego

zrealizowanej pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Agnieszki Kudelko jako promotora, w Katedrze Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej w Gliwicach.

Recenzja została przygotowana na wniosek Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Politechniki Śląskiej prof. dr hab. inż. Doroty Neugebauer (pismo RDNCh.512.9.2024).

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Marcina Łuczyńskiego dotyczy zaprojektowania, syntezy oraz badań strukturalnych symetrycznych oraz niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe. Na podstawie dokładnego przeglądu literaturowego Doktorant zakłada, że otrzymane związki mogą okazać się dobrymi ligandami chelatującymi jony metali i zostać wykorzystane w rolnictwie.

Na podstawie informacji dostępnych w literaturze fachowej oraz we wstępie literaturowym do ocenianej pracy takie prognozowanie kierunku działania zsyntezowanych związków jest w pełni uzasadnione. Obecnie badania nad syntezą nowych związków w dużej mierze skupiają się na wprowadzaniu nowych podstawników do znanych już struktur oraz na próbie syntez hybryd składających się z fragmentów o znanych i udokumentowanych kierunkach aktywności. W przypadku zaprojektowanych i zsyntezowanych przez mgr inż.

Marcina Łuczyńskiego substancji są to hybrydy 1,3,4-oksadiazolu i fragmentów cząsteczek znanych jako chelaty mikroelementowe. Taka hybrydyzacja molekularna często pozwala na uzyskanie substancji o nowych kierunkach aktywności biologicznej lub o lepszych parametrach biodostępności i mniejszych działaniach niepożądanych niż aktualnie stosowane.

Dla pochodnych 1,3,4-oksadiazolu opisano między innymi działanie przeciwnowotworowe, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwwirusowe, przeciwdrgawkowe, przeciwzapalne oraz obniżające ciśnienie krwi. Związki z tej grupy wykazują także działanie inhibicyjne wobec monoaminooksydazy – MAO. Obecnie stosowanych jest w lecznictwie kilka leków zawierających w swej strukturze układ 1,3,4,-oksadiazolu (m. in. przeciwwirusowy Raltegrawir, obniżająca ciśnienie krwi Tiodazosyna, przeciwnowotworowy Zibotentan, uspokajający Fenadiazol, przeciwarytmiczny Nesapidil, przeciwbakteryjny Furamizol). Pochodne 1,3,4-oksadiazolu stosowane są także w rolnictwie ze względu na swoje działanie chwastobójcze, owadobójcze i przeciwgrzybicze. Natomiast chelaty mikroelementowe (struktury zawierające połączenie organicznych związków z ugrupowaniami aminowymi i karboksylowymi) łatwo tworzą wiązania koordynacyjne z jonami metali, co znajduje zastosowanie w produkcji nawozów sztucznych o dobrych parametrach przyswajalności mikroelementów. Najczęściej stosowane chelaty mikroelementowe oparte są o kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA), kwas dietylenotriaminopentaoctowy (DTPA), kwas N,N'-bis(2-hydroksybenzylo)etylenodiamino-N,N'-dioctowy (HBED) i kwas iminodibursztynowy (IDHA). W związku z powyższym podjęcie takiej tematyki rozprawy doktorskiej jest w pełni uzasadnione, a także wpisuje się w tematykę badań zespołu naukowego, w którym została wykonana. Prowadzone przez Doktoranta badania stanowią również ważny i aktualny wkład w badania nad syntezą związków organicznych o dużym potencjale biologicznym.

Opublikowany dorobek naukowy Doktoranta to dziewięć publikacji o łącznym wskaźniku IF wynoszącym 14,2 i punktacji MNiSW 560. Cztery spośród tych publikacji to prace bezpośrednio związane z tematyką pracy doktorskiej i Doktorant jest tam pierwszym autorem. Doktorant jest również współautorem zgłoszenia patentowego. Należy zwrócić uwagę, że w publikacjach dotyczących bezpośrednio pracy doktorskiej mgr inż. Marcin Łuczyński jest jednym z dwóch (3 prace) lub jednym z trzech (1 praca) autorów, co świadczy o jego dużym udziale w powstaniu tych opracowań. Pan mgr inż. Marcin Łuczyński ma również w swoim dorobku naukowym pięć ustnych komunikatów zjazdowych oraz trzy prezentacje posterowe. Za swoją pracę naukową Doktorant została uhonorowany przez JM

Rektora Politechniki Śląskiej zespołową nagrodą II stopnia. W ramach działalności organizacyjnej Pan mgr inż. Marcin Łuczyński pełnił funkcję członka wydziałowego zespołu ds. Systemu Zapewnienia Jakości Kształcenia na Politechnice Śląskiej oraz sprawował opiekę nad studentami realizującymi badania naukowe w ramach pracy w Studenckim Kole Naukowym Chemików.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy 136 stron (bez załączników), a jej układ i sposób edycji w pełni odpowiada oczekiwaniom stawianym pracom doktorskim. Pracę rozpoczyna spis treści oraz wykaz stosowanych skrótów (zawierający najważniejsze skróty i oznaczenia pojawiające się pracy). We wstępie mgr inż. Marcin Łuczyński przedstawił jasno zdefiniowany cel pracy oraz dokładnie opisał budowę, właściwości, metody syntezy oraz reaktywność oksadiazoli. Kilka stron wstępu Doktorant poświęcił również chelatom mikroelementowym, ich zastosowaniu i właściwościom. Wstęp jest napisany na wysokim poziomie merytorycznym, stanowi dobre wprowadzenie do przeprowadzonych badań. Dobór zagadnień i literatury do tej części świadczy o doskonałej znajomości tematyki i posiadaniu rozległej wiedzy z opisywanego zakresu. Większość zacytowanych odnośników literaturowych stanowią oryginalne, anglojęzyczne prace źródłowe. Całkowita liczba zacytowanych pozycji literaturowych w pracy wynosi 142. Kolejny rozdział, to opis części badawczej, który Doktorant rozpoczął od założeń i planu pracy, a następnie w sposób logiczny przedstawił uzyskane w trakcie badań wyniki. Wszystkie eksperymenty w pracy zostały przedstawione skrupulatnie i rzeczowo. Doktorant logicznie zaplanował i wykonał eksperymenty zmierzające do otrzymania zaplanowanych, nowych symetrycznych i niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z podstawnikami bis(karboksymetylo)aminowymi. W przypadku uzyskiwania niezadawalających wyników, Doktorant wprowadzał kolejne rozwiązania eksperymentalne, w celu optymalizacji warunków reakcji. Rozdział ten podzielony jest na dwie części, gdzie w pierwszej z nich skupiono się na syntezie alkilowych, symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, w drugiej zaś na niesymetrycznych pochodnych zawierających w pozycji 5 pierścień benzenowy. W tym rozdziale znaleźć można także podsumowanie uzyskanych wyników badań. W części trzeciej przedstawione zostały szczegółowe procedury syntetyczne dla poszczególnych reakcji oraz charakterystyka fizykochemiczna i spektroskopowa otrzymanych produktów pośrednich i końcowych. Wykorzystana przez Doktoranta strategia syntezy symetrycznych i niesymetrycznych 1,3,4-oksadiazoli zawierających ugrupowania karboksymetyloaminowe składa się z pięciu (symetryczne pochodne) lub sześciu (niesymetryczne pochodne) głównych etapów. Pierwszym etapem było otrzymanie

symetrycznych i niesymetrycznych pochodnych N,N'-diacylohydrazyny. Do tego etapu Doktorant użył handlowo dostępnych chlorków kwasowych o różnej długości łańcucha alkilowego, zwierających atom bromu w pozycji terminalnej. Tak otrzymane diacylohydrazyny Doktorant poddawał reakcji cyklodehydratacji do odpowiednich pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. W nastepnym etapie Doktorant syntezował ester kwasu iminodioctowego, który w kolejnym etapie poddawał reakcji z wcześniej otrzymanymi pochodnymi 1,3,4-oksadiazolu. Ostatni etap, jeden z trudniejszych w całej procedurze syntezy tytułowych związków, obejmował hydrolizę ugrupowań estrowych. Struktury wszystkich otrzymanych związków Doktorant potwierdził z wykorzystaniem spektroskopii NMR (^{1}H- i ^{13}C-NMR) oraz wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HRMS). Widma NMR dołączono jako załącznik do pracy. W tym miejscu nasuwa się pytanie jaki jest powód braku widm HR MS?

W kolejnym rozdziale Doktorant w sposób syntetyczny podsumował wyniki swoich eksperymentów. W rozdziale zatytułowanym „Część eksperymentalna" Doktorant w przejrzysty i syntetyczny sposób opisał krok po kroku eksperymenty, które doprowadziły do udowodnienia hipotezy badawczej. W oparciu o zamieszczone informacje możliwe jest powtórzenie opisanych procedur.

W trakcie realizacji eksperymentów zaplanowanych w ramach swojej pracy doktorskiej mgr inż. Marcin Łuczyński otrzymał wyniki mające charakter nowości naukowej. Praca napisana jest w sposób jasny i przejrzysty, prezentuje bardzo dobry poziom merytoryczny. Opracowanie graficzne jest estetyczne, ułatwiające czytanie i poruszanie się pomiędzy rozdziałami, nie zawiera zbędnych elementów. Wstęp literaturowy jest bardzo obszerny, zawiera zagadnienia niezbędne do wprowadzenia w tematykę pracy, a opisy wykonanych eksperymentów są bardzo dokładne i szczegółowe. Prawdopodobnie to spowodowało, że Doktorantowi nie udało się uniknąć kilku drobnych błędów językowych i edycyjnych, które jednak nie umniejszają wysokiej wartości pracy (na stronie 9 powtórzone 2 razy słowo „grupą"; na stronie 36 zdanie po cytacji 85 sformułowano niegramatycznie; na stronie 54, na schemacie 59 umknęło wprowadzenie ilości grup CH_2 w łańcuchach alkilowych przyłączonych do pierścienia oksadiazolu; na stronie 56, w tabeli 3 wpisano symbole związków 2b-2e zamiast 2a-2d; na stronie 63 pominięto atom tlenu we wzorze substancji 5b; na stronie 78, na schemacie 80 wprowadzono błędną numerację związków – numery 11 zamiast 13; na stronie 81 nastąpiła pomyłka w przypisaniu przesunięć chemicznych atomów węgla w prawym, górnym wzorze).

Podsumowując, stwierdzam, że mgr inż. Marcin Łuczyński zrealizował trudne zadanie badawcze z zakresu syntezy i badań strukturalnych nowej grupy pochodnych 1,3,4-

oksadiazolu, substancji o dużym potencjale biologicznym. Doktorant wykazał się bardzo dobrą znajomością nowoczesnych metod syntezy oraz analizy związków organicznych, praca napisana jest na wysokim poziomie merytorycznym, a wyniki w niej zawarte mają cechy nowości naukowej i wpływają na rozwój dyscypliny.

Rozprawa doktorska mgr inż. Marcina Łuczyńskiego zatytułowana „Badania nad syntezą i właściwościami nowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu jako składników chelatów mikroelementowych" spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r.). Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr inż. Marcina Łuczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Sosnowiec, dnia 11.11.2024

dr hab. n. farm. Małgorzata Jeleń, prof. ŚUM

Podpisano odręcznie przez autora