



Politechnika Wrocławska

Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska
Wydział Chemiczny
Politechniki Wrocławskiej
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50 370 Wrocław
tel. 71 320 2410
e-mail: elzbieta.wojaczynska@pwr.edu.pl

Wrocław, 30 marca 2018 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Agaty Joanny Pacuły
zatytułowanej „Pochodne benzizoselenazol-3(2*H*)-onu - syntezy i reakcje”,
wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Agaty Pacuły wykonana została w Katedrze Chemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu pod kierunkiem dr. hab. Jacka Ścianowskiego, profesora UMK. Część badań doktorantka przeprowadziła podczas staży na Uniwersytecie w Perugii i w Cardiff School of Chemistry. Tematyka rozprawy dotyczy syntezy, struktury i aktywności biologicznej pochodnych benzizoselenazoli – związków o potencjalnym działaniu antyoksydacyjnym i cytotoksycznym.

W 2017 roku przypadła dwusetna rocznica odkrycia selenu przez szwedzkiego uczonego Jönsa Jacoba Berzeliusa. Wydarzenie to stanowiło okazję do różnego rodzaju podsumowań i refleksji na temat znaczenia tego pierwiastka i jego połączeń, szczególnie dla funkcjonowania organizmów żywych. Podczas wykładu inauguracyjnego warsztaty sieci SeS redox & catalysis, zorganizowane na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, profesor Claudio Santi z Uniwersytetu w Perugii mówił o podwójnej naturze selenu – jego bioakumulacja może prowadzić do wielu zaburzeń metabolizmu, jednak z drugiej strony stanowi on mikroelement niezbędny do życia. Szczególnie istotną rolę odgrywa selenoenzym – peroksydaza glutationowa, odpowiedzialna za usuwanie nadtlenków stanowiących zagrożenie dla błony i innych części komórki. Odkrycie ebselenu (2-fenylo-1,2-benzoselenazol-3-onu) – syntetycznego związku o działaniu przeciwzapalnym, przeciwutleniającym i cytoochronnym, stanowiącego mimetyk peroksydazy glutationowej, spowodowało intensyfikację badań nad modyfikacją jego struktury i otrzymywaniem jego analogów.

Związki selenoorganiczne znajdują ponadto szerokie zastosowanie w syntezie zarówno jako substraty, katalizatory, jak i reagenty mogące wykazywać charakter elektrofilowy lub nukleofilowy. Nie ustają poszukiwania nowych układów użytecznych syntetycznie bądź wykazujących pożądaną aktywność farmakologiczną. Zaskakujący jest fakt, że do tej pory mało uwagi poświęcono możliwości wykorzystania w tym celu chiralnych pochodnych ebselenu. Badania pani mgr Agaty Pacuły wpisują się w tematykę od wielu lat realizowaną w zespole profesora Jacka Ścianowskiego, który należy do uznanego grona specjalistów zajmujących się chemią związków selenoorganicznych, nie tylko w Polsce, ale i na świecie.

Praca ma formę cyklu złożonego z sześciu artykułów naukowych w języku angielskim, opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o współczynnikach wpływu 0,67 (praca przeglądowa w *Current Chemical Biology*, IF z 2015 roku), 3,84 (*RSC Advances*), 2,88 (*Bioorganic&Medicinal Chemistry*), 2,80 (*Molecules*) i 1,03 (*Arkivoc*), drugiego przeglądu (*Current Green Chemistry*) oraz jednego patentu. We wszystkich pracach pani mgr Agata Pacuła jest pierwszym autorem. Załączone oświadczenia współautorów publikacji wskazują na jej dominujący wkład w prace eksperymentalne (synteza, oczyszczanie i charakterystyka otrzymanych połączeń) oraz istotny udział w kreowaniu koncepcji badań. Trudno oczywiście oczekiwać, by na tym etapie rozwoju naukowego doktorant samodzielnie określał kierunek czy ogólną ideę pracy, kluczowa jest rola promotora. Drobne wątpliwości może budzić jedynie brak oświadczeń wszystkich współautorów pracy przeglądowej nr 1, jednak list prof. Santiago – autora korespondencyjnego – dokładnie precyzuje wkład mgr Agaty Pacuły w powstanie artykułu.

W przypadku pracy przeglądowej **P1**, Autorka we współpracy z uczonymi z Uniwersytetów w Perugii i w Santa Maria zebrała i skomentowała stan wiedzy dotyczący syntezy i aktywności związków selenoorganicznych o potencjale antyoksydacyjnym, koncentrując się głównie na pochodnych ebselenu i benzizoselenazonów. W kolejnej publikacji przeglądowej (**P2**), mgr Agata Pacuła podsumowała materiał obejmujący otrzymywanie i zastosowania izoprenoidowych pochodnych seleno- i telluroorganicznych, w powiązaniu z wymogami „zielonej chemii”. Praca ta stała się inspiracją do podjęcia badań nad pochodnymi benzizoselenazonu z podstawnikami terpenowymi, opisanymi w publikacji **P5**. Szczególnie ważna praca **P3** stanowi opis zoptymalizowanych i efektywnych warunków syntezy ebselenu (91%) i jego pochodnych *N*-alkilowych i *N*-arylowych. Znaczną poprawę wydajności ebselenu uzyskano w oparciu o nową procedurę generowania *in situ* diselenku dilitu jako odczynnika nukleofilowego. Autorka pokusiła się także o zbadanie mechanizmu reakcji i właściwości utleniających nowego katalizatora selenoorganicznego. Opracowana procedura syntezy pochodnych benzizoselenazonu była podstawą zgłoszenia, które skutkowało przyznaniem patentu **P7**. Mając w ręku narzędzie do syntezy *N*-podstawionych pochodnych ebselenu, mgr Agata Pacuła przekształciła je w reakcji redukcji i następczego

utleniania do odpowiednich diselenidów z ugrupowaniem amidowym. Wyniki dotyczące ich syntezy i potencjału antyoksydacyjnego i cytotoksycznego zebrane zostały w publikacji **P4**. Istotne było też zestawienie właściwości pochodnych cyklicznych z *N*-alkilowymi diselenidami. W pracy **P6** opisana została nowa, jednoetapowa metoda syntezy diarylodieselenidów z funkcją amidową w dimetyloformamidzie z dodatkiem 5% wody. Podsumowując, dominujący wkład Doktorantki w powstanie publikacji składających się na przedstawiony cykl i zawierających nowatorski materiał eksperymentalny sprawia, że może on stanowić podstawę jej dysertacji.

Z przedstawionych prac wynika, że mgr Agata Pacuła otrzymała i scharakteryzowała 25 pochodnych benzizoselenazolonu oraz 13 diselenidów. Przeprowadzone syntezy wskazują na bardzo dobre opanowanie procedur eksperymentalnych stosowanych w chemii organicznej, obejmujących prowadzenie reakcji w różnych warunkach i oczyszczanie związków na drodze chromatografii i krystalizacji, a także technik analitycznych używanych do charakterystyki wyodrębnionych produktów (w szczególności spektroskopii NMR jąder ^1H , ^{13}C i ^{77}Se) i określenia ich aktywności antyoksydacyjnej.

W publikacjach, który przeszły kilkuetapowy proces recenzji i korekty trudno oczywiście doszukiwać się poważniejszych uchybień. Zastanawia jednak zestawienie wyników testów aktywności cytotoksycznej dla pochodnych bez odniesienia do wzorca w pracy **P4** (w publikacji **P5** mamy porównanie z karboplatiną). Interesujące byłoby także porównanie właściwości antyproliferacyjnych z danymi literaturowymi dla pochodnych z podobnym motywem strukturalnym. Z kolei w przypadku pochodnych terpenowych i aminokwasowych wręcz nasuwa się pytanie, jak wyglądałaby aktywność biologiczna enancjomerów otrzymanych związków.

Zbiór publikacji wraz z obszernymi materiałami uzupełniającymi (pełna charakterystyka fizykochemiczna związków oraz kopie widm NMR z pracy **P3**) poprzedzony jest streszczeniem materiału rozprawy w języku polskim i angielskim oraz komentarzem Autorki, obejmującym wstęp, sformułowanie celu rozprawy, skrócone omówienie poszczególnych prac i podsumowanie. Pisząc wprowadzenie mgr Agata Pacuła nie ograniczyła się do prostego połączenia początkowych akapitów poszczególnych publikacji, świadczy o tym chociażby przywołanie kilku najnowszych artykułów. Pomocny w lekturze całości byłby spis używanych skrótów.

Analizując wykaz osiągnięć naukowych mgr Agaty Pacuły, warto zwrócić uwagę na jej dużą aktywność, przejawiającą się na przykład udziałem w 46 konferencjach międzynarodowych oraz krajowych, podczas których prezentowała komunikaty i postery, była również współautorką wykładów przedstawianych przez promotora (takiej informacji o osobie prezentującej zabrakło w przypadku posterów). Wyjazdy konferencyjne niewątpliwie stanowiły cenną okazję do zdobywania doświadczeń oraz nawiązywania kontaktów naukowych, które mogą zaowocować wizytami w ośrodkach zagranicznych. Mgr Agata Pacuła odbyła w latach 2015-2017 kilkumiesięczne staże w

grupie prof. Santiego w Perugii (dwukrotnie) oraz prof. Wirtha w Cardiff. Mgr Pacuła jest również współautorką ośmiu artykułów z lat 2015-18 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, niezwiązanych z tematyką wykonywanej przez nią pracy doktorskiej.

Pisząc wprowadzenie do rozprawy, autorka nie ustrzegła się drobnych błędów (np. w odmianie nazwisk), niezręcznie sformułowanych zdań czy żargonu, które jednak nie utrudniają w istotny sposób lektury. Generalnie język pracy jest poprawny, a formułowane wnioski klarowne i sensowne.

Lektura artykułów składających się na rozprawę nasunęła mi kilka pytań:

- 1) Czym kierowano się przy wyborze podstawników przy atomie azotu?
- 2) Czy próbowano wpływać na właściwości pierścienia aromatycznego w ebselenie, wychodząc z odpowiednio podstawionego kwasu aromatycznego, poprzez wprowadzanie grup o zróżnicowanych właściwościach (podstawniki elektronodonorowe/elektroakceptorowe, stanowiące zawadę steryczną lub poprawiające rozpuszczalność w wodzie)?
- 3) Jaka jest rozpuszczalność badanych pochodnych selenoorganicznych w wodzie? Pytanie jest szczególnie istotne w kontekście badań biologicznych.
- 4) Czy w przypadku diselenidów podjęte były próby otrzymywania kompleksów, które również mogą wykazywać określoną aktywność biologiczną?
- 5) W jaki sposób można by wykorzystać czyste enancjomerycznie pochodne selenoorganiczne opisane w pracy **P5**? W publikacji nie widać żadnych konsekwencji tego, że są to związki chiralne.

Pytania te wynikają z potencjału, jaki tkwi w opisanej w przedstawionych artykułach tematyce. Podsumowując, zaprezentowany cykl złożony z dwóch prac przeglądowych, czterech publikacji oryginalnych i patentu zawiera liczne elementy nowości naukowej, co powala na pozytywną ocenę rozprawy. Jej Autorka uzyskała wiele wartościowych wyników, a szczególnie cennym osiągnięciem jest opracowanie wysoce wydajnej procedury syntezy ebselenu oraz kwasu 2,2'-dieselenodibenzoowego - kluczowych substratów do syntezy kolejnych pochodnych. Doktorantka zdobyła wiedzę teoretyczną i praktyczną z zakresu chemii organicznej, posiadała również umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Stwierdzam zatem, że spełnione zostały wszelkie wymagania stawiane tego typu opracowaniom określone w artykule 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zm. w Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365 oraz w Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455, Dz.U. z 2016 poz. 882) i stawiam wniosek o dopuszczenie mgr Agaty Pacuły do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę wartość uzyskanych wyników, jakość opracowania i bogaty dorobek naukowy Autorki, wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

E. Abjanczyk