



**WYDZIAŁ
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

Katedra Chemii Organicznej

Łódź, dnia 11 grudnia 2020 r.

RECENZJA ROZPRAWY ZATYTUŁOWANEJ
„Syntezy i reakcje pochodnych selenoorganicznych o potencjalnych
właściwościach antyoksydacyjnych i biologicznych”
Złożonej przez Panią magister Magdalenę Obieziurską-Fabisiak w celu
uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Jacka Ścianowskiego. Promotorem pomocniczym rozprawy jest Pani dr Agata J. Pacuła-Miszewska. Zainteresowania naukowe Pana prof. dr hab. Jacka Ścianowskiego oraz jego Zespołu koncentrują się na chemii połączeń selenoorganicznych oraz ich zastosowań w biologii i medycynie. Recenzowana rozprawa doktorska dotyczy syntezy, przemian chemicznych oraz aktywności biologicznej wybranych *benzisoselenazoli* i doskonale wpisuje się w powyższą tematykę badawczą.

Rozprawa doktorska została przygotowana w formie 112 stronicowego dokumentu zawierającego merytoryczne wprowadzenie w podjętą tematykę badawczą, cele pracy, spis publikacji i zgłoszeń patentowych wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, omówienie wyników, podsumowanie i bibliografię.

Dodatkowo w skład dysertacji wchodzi: wykaz dorobku naukowego doktorantki, kopie opublikowanych prac naukowych (wraz z SI), oświadczenia współautorów, streszczenia w języku polskim i angielskim.

Artykuły naukowe stanowiące podstawę rozprawy ukazały się drukiem w latach 2018-2020, na łamach znanych czasopism z listy Filadelfijskiej i Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Są to artykuły opublikowane w *Catalysts* (2018, 8, 493-507, IF = 3.465, 100 pkt MNiSW), *Materials* (2019, 12, 3579-3591, IF = 3.057, 140 pkt MNiSW), *Materials* (2020, 3, 661-672, IF = 3.057, 140 pkt MNiSW) i *Molecules* (2020, 25, 3354-3366, IF = 3.010, 100 pkt MNiSW). Sumaryczny IF tych prac to 12,589 i 480 pkt MNiSW (dane wg. listy z 18.12.2019). Te dane scjentometryczne odzwierciedlają wysoki poziom prac będących podstawą rozprawy doktorskiej. Należy podkreślić, iż Pani Obieziurska-Fabisiak jest pierwszą autorką we wszystkich czterech pracach. Pani magister jest również współautorką dwóch zgłoszeń patentowych. Co należy zaznaczyć, całkowity dorobek naukowy Pani mgr Obieziurskiej-Fabisiak nie ogranicza się do wyżej wymienionych czterech publikacji. Obejmuje on również cztery inne artykuły naukowe. W swoim dorobku Pani magister wykazała informacje o trzech wykładach (w tym dwóch na dużych konferencjach we Włoszech oraz jednym na 62 Zjeździe Polskiego Towarzystwa Chemicznego), ośmiu komunikatach oraz dwudziestu pięciu komunikatach posterowych. Pani mgr Obieziurska-Fabisiak, jako beneficjentka programu Erasmus plus odbyła staż naukowy w grupie badawczej prof. C. Santi we Włoszech. Może się ona również pochwalić licznymi nagrodami i wyróżnieniami w tym zajęciu drugiego miejsca w ogólnopolskim konkursie SITPChem na najlepszą pracę magisterską oraz, w 2019 roku, zespołowym wyróżnieniem Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Doktorantka była też beneficjentką siedmiu grantów dla Młodych Naukowców WCH UMK i otrzymywała stypendia za wysoko punktowane publikacje. Podsumowując przedstawiony w dysertacji dorobek naukowy Pani mgr Obieziurskiej-Fabisiak należy stwierdzić, że jest on bogaty i świadczący o jej dużym zaangażowaniu w prowadzenie badań, umiejętności upowszechniania ich wyników i zdobywania środków na ich prowadzenie.

Cztery artykuły naukowe stanowiące podstawę recenzowanej rozprawy doktorskiej przeszły już merytoryczne oceny recenzenckie. Moją rolą jako Recenzenta, nie jest ich ponowna ocena. Ocenie należy poddać natomiast ich tematyczną spójność oraz przedstawione w dysertacji problemy naukowe (cele), których rozwiązania w trakcie swoich badań podjęła się Pani mgr Obieziurska-Fabisiak. Cele pracy zostały przedstawione przez Autorkę w sposób bardzo precyzyjny (strona 11 rozprawy). W zakresie chemii organicznej obejmowały one opracowanie metody syntezy czterech nowych klas pochodnych ebselenu (*N*-fenylo-1,2-benzizoselenazol-3(2*H*)-onu). Modyfikacje ebselenu dotyczyły: a) podstawienia atomu tlenu grupy karbonylowej przez atom siarki, b) podstawienia atomu azotu podstawnikami monoterpenuowymi (*p*-mentan, pinan, karan), c) utleniania wiązania Se-N z wytworzeniem kwasu seleneniowego i jego następczej transformacji w sól potasową oraz d) przekształceń wiązania Se-N w ugrupowanie Se-R. W aspekcie biologicznym celem pracy była ocena aktywności przeciwutleniającej otrzymanych pochodnych oraz ich właściwości cytotoksycznych wobec komórek nowotworowych (DU-145, MCF-7 i HL-60). Praca miała charakter interdyscyplinarny.

W pierwszej pracy doktorantka przeprowadziła syntezy tiokarbonylowych pochodnych ebselenu. W tym celu opracowała ona pięć metod syntetycznych pozwalających na wydajne wprowadzenie atomu siarki i selenu do szkieletu węglowego produktów. W tym aspekcie na uwagę zasługuje synteza tioamidów **21a-f** wykorzystująca promieniowanie mikrofalowe (Metoda F). Otrzymane tiopochodne charakteryzowały się większą od ebselenu aktywnością antyoksydacyjną a dwie z nich wykazały znaczącą aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych DU-145.

W drugiej z prac Autorka przeprowadziła syntezy ośmiu optycznie czynnych monoterpenuowych pochodnych ebselenu. W tym celu doktorantka otrzymała najpierw odpowiednie aminy terpenowe (związki **25-32**) które następnie na drodze reakcji z chlorkiem kwasu 2,2'-diselenodibenzoowego przekształcała w produkty końcowe. W aspekcie badań biologicznych zaobserwowano, iż

aktywność cytotoksyczna wobec komórek nowotworowych MCF-7 i HL-60 zależy od stereochemii fragmentu terpenowego. Najbardziej aktywną była pochodna pinanu **38** o konfiguracji 1(*S*), 2(*S*), 5(*R*), 8(*S*).

W trzeciej z prac Autorka otrzymała serię 6 rozpuszczalnych w wodzie potasowych soli kwasów benzenoseleneniowych *N*-funkcjonalizowanych w grupie amidowej podstawnikami alifatycznymi. W tym celu wykorzystane zostały dwie metody syntetyczne. Kluczowym etapem pierwszej z nich było utlenianie diselenidów do kwasów a drugiej utlenianie *N*-alkilobenzizoselenazol-3(2*H*)-onów do kwasów. W kolejnym etapie kwasy benzenoseleneniowe przekształcane były w sole potasowe na drodze reakcji z *tert*-butanolanem potasu. W aspekcie badań biologicznych zaobserwowano, iż wymiana grupy –SeOOH w badanych kwasach na grupę –SOOK zwiększa cytotoksyczność wobec komórek MCF-7 i HL-60.

W ostatniej z prac doktorantka przedstawia wyniki swoich badań nad syntezą *N*-podstawionych asymetrycznych fenyloselenidów. Połączenia te były otrzymywane na drodze katalizowanej jonami miedzi substytucji nukleofilowej atomu jodu w *N*-podstawionych *o*-jodobenzamidach za pomocą generowanego *in situ* nukleofila fenyloselenowego. Stosując tą nowatorską metodę Autorka otrzymała 17 nowych fenyloselenidów. Trzy spośród nich wykazały porównywalną z ebselenem aktywność przeciwutleniającą natomiast dwa znaczącą cytotoksyczność wobec komórek linii MCF-7 i HL-60.

Po przeczytaniu umieszczonych w rozprawie prac oryginalnych oraz zapoznaniu się z ich streszczeniami stwierdzam, że stanowią one spójną merytorycznie całość a opisane w nich wyniki badań świadczą, iż cele, jakie stawiała sobie doktorantka zostały osiągnięte. W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Nie ma dla mnie też wątpliwości, iż badania prowadzone przez Panią magister Obieziurską-Fabisiak zawierają istotne elementy nowości naukowej w aspekcie chemii organicznej połączeń selenoorganicznych. Doktorantka wykazała się doskonałą znajomością warsztatu pracy oraz interpretacji danych spektroskopowych. Załączone do

rozprawy oświadczenia współautorów jednoznacznie określają dominujący wkład pracy doktorantki, bez którego powstanie artykułów byłoby niemożliwe.

Z obowiązku Recenzenta muszę zwrócić uwagę na kilka drobnych błędów i niedociągnięć, które znalazłem w rozprawie. Na stronie 9/10 wystąpiły pewne problemy gramatyczne („Najlepszym rozwiązaniem wydaje się zminimalizowanie uszkodzenia reperfuzyjnego.” Schematy 4 i 12 na stronach 9 i 22 powinny być określone jako Rysunki. Strona 35, punktacja MNiSW dla Catalysts to 100 nie 30 pkt. Powyższe uwagi nie mają poważnego znaczenia dla ogólnie bardzo pozytywnej oceny pracy.

W podsumowaniu z przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa Pani mgr Magdaleny Obieziurskiej-Fabisiak spełnia wymogi Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym odnośnie trybu uzyskania stopnia naukowego doktora. Wnoszę, zatem o jej przyjęcie i o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Obieziurskiej-Fabisiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy Pani mgr Magdaleny Obieziurskiej-Fabisiak. Wniosek mój motywuję oryginalnością, wysokim poziomem naukowym i interdyscyplinarnym charakterem jej badań oraz znaczącym dorobkiem naukowym doktorantki.



prof. dr hab. Konrad M. Kowalski

