

Prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska,
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu
ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec
bmlodawska@sum.edu.pl
tel. 32 364 16 04

Sosnowiec, 06.05.2023

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Trocha
zatytułowanej:**

**„Nowe aminoalkilofosfoniany o potencjalnej
aktywności biologicznej”**

**przedstawiona Radzie Nauk Farmaceutycznych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

Recenzowana rozprawa doktorska Pani mgr Aleksandry Trocha została przygotowana w Zakładzie Chemii Bioorganicznej, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod kierunkiem Pani dr hab. n. farm. Iwony E. Głowackiej, profesora uczelni, której zainteresowania badawcze skupione są od wielu lat nad syntezą związków heteroorganicznych o znaczącym potencjale biologicznym.

Dysertacja została przygotowana w sposób tradycyjny, w formie 176-stronicowej rozprawy doktorskiej zawierającej: *Wstęp, Część literaturową, Omówienie wyników badań, Podsumowanie, Wnioski, Część eksperymentalną, Streszczenie w języku polskim i angielskim.* Praca zawiera spis cytowanej literatury oraz wykaz skrótów. Na pierwszych stronach Doktorantka złożyła podziękowanie Pani Promotor, Pani Kierownik Zakładu Chemii Bioorganicznej oraz wszystkim osobom zaangażowanym w pomoc podczas realizacji doktoratu, co ukazuje dojrzałość Doktorantki i pełną świadomość trudnej pracy w zespole badawczym. Na kolejnych stronach znajduje się wykaz osiągnięć Doktorantki w skład którego wchodzi:

- współautorstwo czterech publikacji (z lat 2019-2023) o zasięgu międzynarodowym, zaprezentowanych w czasopismach: *Tetrahedron: Asymmetry*, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, *Molecules* (dwie prace), o sumarycznym współczynniku oddziaływania **IF = 12,942** co odpowiada 375 pkt MEiSW,
- współautorstwo publikacji polskojęzycznej przyjętej do druku w czasopiśmie *UMedical Reports* wydawnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 80 pkt MEiSW,
- cztery komunikaty konferencyjne,
- udział w projekcie naukowym finansowanym przez UM w Łodzi,
- wyróżnienie dwiema nagrodami JM Rektora UM w Łodzi.

Powyższy dorobek naukowy oceniam bardzo wysoko, a publikacje, w których Doktorantka jest współautorem zostały już odnotowane w literaturze, co jest wysokim osiągnięciem jak na młodego badacza.

Rozprawa doktorska rozpoczyna się krótkimi i bardzo przejrzysto napisanymi rozdziałami: „*Wstęp*” i „*Część literaturowa*”. Do przygotowania tej części rozprawy Doktorantka wykorzystowała 151 pozycji literaturowych (na 175 wszystkich cytowanych prac), doceniając równocześnie wkład naukowy w tą dziedzinę badań zespołu Zakładu Chemii Bioorganicznej, UM w Łodzi. Autorka ukazała obiecujący nurt badań nad strukturalnymi analogami aminokwasów, do których należą kwasy aminofosfonowe i aminofosfoniany, które uważane są za bioizostery aminokwasów i wykazują szeroki wachlarz biologicznych aktywności. Duża uwaga została zwrócona na trudności regioselektywnych syntez tego typu pochodnych oraz na wagę enancjomerycznie czystych związków. Autorka przedstawiła szerokie wykorzystanie chemiczne pierścienia azirydynowego w tego typu badaniach i jego zastosowanie w selektywnej syntezie amfetaminy, pochodnych pirolidyny i piperydyny, jak i pochodnych aminoalkoholi i aminokwasów. Rozdział ten jest swoistą zapowiedzią obszarów tematycznych realizowanych w późniejszych częściach rozprawy.

Wyniki przeprowadzonych prac eksperymentalnych zostały zawarte w rozdziale „*Część eksperymentalna*” a ich omówienie Doktorantka opisała w rozdziale „*Omówienie wyników badań*”, w którym zawarty jest plan pracy i założenia projektu. Esencja badań została przedstawiona w rozdziałach „*Podsumowanie*” i „*Wnioski*”.

Autorka swe badania podzieliła na dwie sekcje związane tematycznie z:

- syntezą enancjomerycznie czystych 1,2-diamino-, 1,2-diamino-3-hydroksy- oraz 1,2,3-triaminopropylofosfonianów,

- syntezą enancjomerycznie wzbogaconych 2-aminopropylofosfonianów, 2-amino-3-hydroksypropylofosfonianów oraz 2,3-diaminopropylofosfonianów.

W każdej serii została omówiona wieloetapowa synteza organiczna, analiza strukturalna nowych pochodnych obejmująca: widma ^1H , ^{31}P , ^{13}C NMR oraz 2D NMR (NOESY), skręcalność właściwa związków, analiza HPLC. Dla pierwszej grupy pochodnych zostały wykonane badania biologiczne w zakresie aktywności: przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej, przeciwwirusowej i przeciwnowotworowej, natomiast druga grupa pochodnych wzbogaconych enancjomerycznie zgodnie z oświadczeniem Doktorantki oczekuje na badania. W tym miejscu należy wskazać, iż badania biologiczne były realizowane w kooperacji z:

- Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej (Katedra Biologii i Biotechnologii) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;
- Katedrą Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydziału Farmaceutycznego, UJ CM w Krakowie,
- oraz Instytutem Badań Biomedycznych Rega Katolickiego Uniwersytetu w Leuven, w Belgii.

Autorka w swych badaniach opracowała szereg procedur (przepisów), wg których otrzymywała w wieloetapowych syntezach nowe związki chemiczne. Nadzwyczaj trudnym wyzwaniem badawczym była synteza chiralnych molekuł, kontrola przebiegu stereoselektywnych reakcji, rozdział mieszanin izomerycznych. Doktorantka ustaliła budowę strukturalną zsyntezowanych pochodnych biegle interpretując jednowymiarowe widma ^1H , ^{31}P , ^{13}C NMR, analizę stałych sprzężeń $J(\text{H-H})$ w widmach ^1H NMR, dwuwymiarową technikę 2D NMR NOESY ukazującą oddziaływania protonów w przestrzeni, widma IR, skręcalność właściwą i analizę elementarną. Wszystkie te zabiegi służyły trafnemu określeniu konfiguracji, konformacji i struktury cząsteczek. Warto zwrócić uwagę, iż do wybranych syntez zostało wykorzystane nowoczesne narzędzie jakim jest reaktor mikrofalowy. Dodatkowo do rozdziału mieszanin Doktorantka wykorzystywała wysokosprawną chromatografię cieczową HPLC z kolumnami tradycyjnymi jak i chiralnymi. Wyniki badań opisane zostały rzetelnie bez pominięcia negatywnych rezultatów, co jako Recenzent bardzo szanuję. Ponadto Autorka podjęła trud zaproponowania chemicznego mechanizmu biegnących reakcji, który tłumaczy prawidłowość danej syntezy i uzyskanie związków o określonej budowie, podaje autorskie opracowanie metod określenia czystości enancjomerycznej jak i nadmiaru enancjomerycznego. Bardzo wysoko doceniam ogrom pracy syntetycznej wykonany przez Doktorantkę w

laboratorium chemii organicznej jak i umiejętność dokonywania żmudnych analiz strukturalnych. Pragnę zwrócić uwagę, że warsztat chemiczny został zaprojektowany wnikliwie i logicznie z dużą wiedzą związaną z mechanizmami przebiegających reakcji i został zrealizowany w sposób profesjonalny.

Pochodne enancjomeryczne Doktorantka poddała badaniom *in vitro* w kierunku aktywności przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej, przeciwnowotworowej i przeciwwirusowej. W grupie badanych pochodnych uzyskano związki o umiarkowanym potencjale przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym, zróżnicowanej cytotoksyczności ale obiecującej aktywności przeciwwirusowej. W tym miejscu chciałabym zapytać gdzie zostały wykonane badania cytotoksyczności, ponieważ nie jest to jasno wskazane w dysertacji, jak również dlaczego ten kierunek badań został ograniczony tylko do trzech rodzajów linii komórek nowotworowych. Ponadto prosiłabym o wyjaśnienie, dlaczego badania aktywności przeciwwirusowej zostały wykonane dla 18 pochodnych a badania przeciwbakteryjne dla 21 pochodnych (strona 60). Pełniąc funkcję Recenzenta pragnę również zwrócić uwagę, iż dobrze byłoby wykonać wstępne badania profilu farmakokinetycznego nowych cząsteczek, który wskazałby na ich biodostępność.

Podsumowując rozprawę doktorską przygotowaną przez Panią mgr Aleksandrę Trocha należy podkreślić, iż została ona przygotowana w sposób bardzo przejrzysty i rzetelny. Szczególną uwagę przykuwają nadzwyczaj staranne ryciny, których w pracy jest sześćdziesiąt. Dobrze zostały uwypuklone uzyskane wyniki z uwzględnieniem zaproponowanych metod syntezy, dowodów strukturalnych, nowatorsko zaprojektowanych i otrzymanych związków oraz badań ich aktywności biologicznych. Pewien niedosyt pozostawia brak spisu rycin i tabel, który zwyczajowo zamieszcza się na początku dysertacji, jednak to uchybienie nie zmienia wartości merytorycznej pracy. Można śmiało stwierdzić, iż uzyskane wyniki są nowatorskie i obiecujące. Jestem przekonana, iż zebrany w dysertacji materiał eksperymentalny jak i literaturowy stanie się tematem kilku publikacji naukowych w poczytnych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Przeprowadzone badania bardzo właściwie wpisują się w aktualną tendencję związaną z projektowaniem nowych substancji bioaktywnych, które mogą zostać wykorzystane w chorobach cywilizacyjnych.

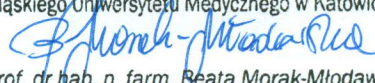
Podsumowanie

Stwierdzam, iż rozprawa doktorska Pani mgr Aleksandry Trocha, spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim, określone w art. 187 ust. 1 i 2, ustawy o Tytule Naukowym i Stopniach Naukowych a tym samym znacząco przyczynia się do rozwoju dyscypliny nauk farmaceutycznych. Wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Sosnowiec, dnia 6 maja 2023r.

prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska

PROFESOR BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Chemii Organicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach



prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska

Prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska,
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu
ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec
bmlodawska@sum.edu.pl
tel. 32 364 16 04

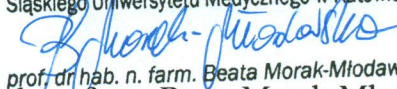
Sosnowiec, 06.05.2023

**Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Trocha
zatytułowanej:**

**„Nowe aminoalkilofosfoniany o potencjalnej
aktywności biologicznej”**

Mając na uwadze oryginalność przedstawionych badań, ich multidyscyplinarny charakter jak również ogólnie bardzo wysoki dorobek naukowy Doktorantki zwracam się do wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Trocha, wykonanej pod opieką promotorską Pani dr hab. n. farm. Iwony E. Głowackiej, profesora uczelni.

PROFESOR BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Chemii Organicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach



prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska
prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska