



Poznań, 8 września 2022 roku

prof. dr hab. Cezary Pietraszuk

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Marii Mazur zatytułowanej
„(Aminometylo) pochodne ferrocenu – synteza, struktura i właściwości biologiczne”

Praca doktorska mgr inż. Marii Mazur została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej, Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej pod promotorską opieką dr. hab. Włodzimierza Buchowicza. Praca była współfinansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach dwóch projektów badawczych.

Zastosowanie zdobyczy chemii w medycynie to jedno z najbardziej pasjonujących wyzwań dla chemika. Poszukiwanie nowych leków dla terapii przeciwnowotworowej jest wyzwaniem dla chemii medycznej. Obecnie najszerzej stosowanym w terapii kompleksem metalu jest tzw. cisplatyna ($cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$) i jej pochodne. Aktywność przeciwnowotworowa innych kompleksów metali i jednocześnie związków metaloorganicznych tj. metalocenów, zwłaszcza ferrocenów i rutenocenów jest przedmiotem badań od ponad 30 lat. W chemii medycznej ugrupowanie ferrocenyłowe stosuje się najczęściej w cząsteczkach o znanej aktywności biologicznej w celu modyfikacji ich właściwości. Przedstawiona do recenzji praca doktorska wpisuje się w poszukiwania nowych leków przeciwnowotworowych, będących pochodnymi ferrocenu.

Zasadniczym celem badań realizowanych w ramach pracy było otrzymanie precyzyjnie określonych pochodnych ferrocenu i zbadanie ich właściwości, w szczególności właściwości biologicznych. Cel pracy został jasno sformułowany. Cele szczegółowe sformułowano w części rozprawy zawierającej omówienie wyników.

Przedstawiona do oceny dysertacja składa się z trzech zasadniczych części, tj. przeglądu literatury, wyników badań własnych, oraz części eksperymentalnej. Całość uzupełnia streszczenie w języku polskim i angielskim. W dysertacji zawarto ponadto



wprowadzenie, w którym wskazano cel pracy, podsumowanie, wykaz stosowanych skrótów oraz bibliografię. W części literaturowej, na podstawie 123 pozycji literaturowych, na 36 stronach mgr inż. Maria Mazur opisała syntezę i strukturę ferrocenu, metody jego funkcjonalizacji a następnie skupiła się na metodach syntezy jego pochodnych metyloaminowych. W kolejnym podrozdziale Doktorantka opisała stan wiedzy dotyczący aktywności biologicznej pochodnych ferrocenu. W mojej opinii rozdział ten sprawia wrażenie nieco chaotycznego. Zabrakło podsumowania, które umożliwiłoby uporządkowanie dużej ilości przedstawionych informacji oraz konkluzji wskazującej, jakie obszary badawcze chciałaby Doktorantka eksplorować na tle dotychczasowej wiedzy. Pomimo przedstawionych uwag krytycznych uważam, że część literaturowa świadczy o dobrej znajomości stanu wiedzy przez Doktorantkę. Bibliografia uwzględnia ważne publikacje i prace przeglądowe związane z tematyką rozprawy. W części literaturowej nie dostrzegłem błędów merytorycznych. Całość jest ładnie napisana i bogato ilustrowana.

Część dysertacji zawierająca opis i dyskusję uzyskanych wyników podzielona została na trzy podrozdziały. Każdy podrozdział kończy się krótkim podsumowaniem. W pierwszym z podrozdziałów opisano wyniki prowadzonych syntez oraz badań biologicznych hybryd ferrocen-aminokwas-uracyl. Doktorantka otrzymała ferrocenyłowe pochodne czterech aminokwasów oraz kwasu γ -aminomasłowego z łącznikiem triazolowym. Związki zostały scharakteryzowane za pomocą spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR, spektrometrii mas oraz analizy elementarnej. Dla części związków wykonano analizę rentgenograficzną. Otrzymane związki poddano badaniom aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Nie stwierdzono aktywności przeciw badanym bakteriom i szczepom drożdży.

W kolejnej części pracy mgr inż. Maria Mazur otrzymała pochodną ferrocenu poprzez połączenie go poprzez pierścień triazolowy z uracylem. Analogicznie otrzymano pochodną *ansa*-ferrocenu zawierającą łącznik 2-butenyłowy. Z racji planarnej chiralności tego związku otrzymano racemiczną mieszaninę enancjomerów. Synteza związków obejmowała szereg etapów. Wskazuje to na biegłość Doktorantki w syntezie organicznej i metaloorganicznej. Ponieważ jednak otrzymane związki poddano badaniom właściwości przeciwnowotworowych należy zadać pytanie dlaczego badań tych nie prowadzono stosując możliwie czyste enancjomery pochodnej *ansa*-ferrocenu. Jest to szczególnie istotne w sytuacji, gdy zaobserwowano aktywność przeciwnowotworową porównywalną z aktywnością *cis*-dichlorodiamminaplatyny(II) oraz niższą od kompleksu platyny toksyczność w stosunku do

referencyjnej linii komórkowej. Wyniki otrzymane dla enancjomerycznie czystych związków zdecydowanie podniosłyby ciężar gatunkowy tego wyniku. Uzyskane wyniki pozwalają potwierdzić wzmiankowaną wcześniej w literaturze wyższą aktywność biologiczną pochodnych *ansa*-ferrocenu w stosunku do pochodnych ferrocenu niezawierających łącznika pomiędzy pierścieniami cyklopentadienylowymi. Słusznie Doktorantka wskazała, że ta obserwacja jest istotna i wskazuje potencjalny kierunek dalszych badań.

W trzeciej, ostatniej części badań mgr inż. Maria Mazur otrzymała szereg prostych alliloaminowych pochodnych ferrocenu w celu zbadania ich aktywności biologicznej. Oczekiwanie, że pochodne ferrocenu niezawierające grup o znanej aktywności biologicznej mogłyby wykazywać właściwości przeciwnowotworowe w opinii recenzenta niosło ze sobą duże ryzyko niepowodzenia. W ramach realizacji tej części badań doktorantka zamierzała otrzymać pochodne z fragmentem lub fragmentami metyloaminoallilowymi w mostku *ansa*-ferrocenu. Pochodną z mostkiem trójatomowym udało się zsyntezować na drodze redukcyjnego aminowania 1,1'-diformyloferrocenu alliloaminą. Próby otrzymania *ansa*-ferrocenów z mostkiem ośmioatomowym zakończyły się sukcesem tylko w przypadku jednego związku, zawierającego grupy aminowe z podstawnikiem fenylovym. Dla pozostałych diaminoallilowych pochodnych ferrocenu, mimo szeregu podjętych prób, nie udało się przeprowadzić cyklizacji metatetycznej, tj. etapu tworzenia mostka pomiędzy pierścieniami cyklopentadienylowymi. Ostatecznie Doktorantka otrzymała i scharakteryzowała serię pochodnych ferrocenu z podstawnikami metyloaminoallilowymi, w tym pochodne 1,1'-dipodstawone, tj. 1-alliloaminometylo-1'-formyloferrocen i 1-alliloaminometylo-1'-(2-hydroksyetylo)ferrocen. Otrzymano ponadto dwie alliloaminometylowe pochodne *ansa*-ferrocenu z czteroatomowymi mostkami 2-butenylowymi. Związki te poddano badaniu właściwości przeciwnowotworowych dla trzech linii komórkowych. Cytotoksyczność zbadano do linii komórek zdrowych Balb 3T3. *cis*-Dichlorodiamminaplatyna(II) została użyta jako związek referencyjny. Badania biologiczne nie wykazały istotnych właściwości przeciwnowotworowych dla żadnego z otrzymanych związków.

W zwięzłej części eksperymentalnej na 19 stronach Doktorantka opisała niezbędne informacje dotyczące stosowanych technik syntezy metaloorganicznej, metody oczyszczania reagentów, stosowane metody analityczne oraz procedury otrzymywania związków. Przedstawiono także charakterystykę otrzymanych związków z wykorzystaniem

spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR oraz spektrometrii mass wysokiej rozdzielczości. Dla części produktów załączono wyniki analizy elementarnej. Część eksperymentalna pracy została napisana poprawnie. Chętnie znalazłbym w tej części pracy informację, które z zsyntezowanych związków nie zostały wcześniej opisane w literaturze. Dużym niedopatrzeniem jest brak opisu procedur prowadzenia badań biologicznych. Niezależnie od wyników badań biologicznych należy docenić umiejętności Doktorantki w zakresie syntezy organicznej i metaloorganicznej. W ramach realizacji pracy otrzymano i scharakteryzowano 36 pochodnych ferrocenu. Dla wielu z nich określono strukturę w kryształach. Przedstawione w pracy widma ^1H NMR świadczą o wysokiej czystości zsyntezowanych związków.

Doktorantka generalnie posługuje się poprawnym językiem naukowym. Korekta edytorska pracy została wykonana bardzo starannie. W pracy znalazły się jedynie nieliczne niezręczne sformułowania, np. „upakowanie cząsteczek w strukturach krystalicznych jest ogólnie raczej różne” (str. 69). Rzuca się także w oczy brak nawiasów kwadratowych we wzorach kompleksów metali.

Podsumowanie wyników zebrane zostało w osobnym rozdziale. Doktorantka z dużą skromnością podsumowuje, uzyskane przez siebie, ciekawe wyniki. Oczekiwałbym, w tym miejscu pracy odważniejszego sformułowania wniosków płynących z wykonanych badań.

W mojej opinii najważniejszym osiągnięciem pracy jest potwierdzenie wyższej aktywności biologicznej pochodnych *ansa*-ferrocenu w stosunku do pochodnych ferrocenu, w których pierścienie cyklopentadienylowe nie są połączone mostkiem. Ponadto wyniki badań biologicznych uzyskane dla związku oznaczonego w pracy jako 139 (mieszanina racemiczna) wskazują na porównywalną aktywność przeciwnowotworową z *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, przy niższej cytotoksyczności w stosunku do linii komórek zdrowych.

Efektorem prowadzonych przez mgr inż. Marię Mazur badań są trzy publikacje w czasopiśmie o cyrkulacji międzynarodowej, w tym jedna w prestiżowym *Dalton Transactions*. Doktorantka jest także współautorką rozdziału w monografii „Na pograniczu chemii, biologii i fizyki – rozwój nauk”. W trzech pracach mgr inż. Maria Mazur jest pierwszym autorem. Przesłane oświadczenie wskazuje na dominującą rolę Doktorantki przy powstaniu wszystkich w/w prac.

Podsumowując stwierdzam, że mgr inż. Maria Mazur w swojej pracy doktorskiej przedstawiła bogaty materiał eksperymentalny. Zrealizowała postawione, dobrze sprecyzowane, ambitne cele badawcze. Wykazała się wysokimi umiejętnościami w zakresie syntezy organicznej i metaloorganicznej.

Stwierdzam, że przesłana mi do recenzji praca doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku, Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce i wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Marii Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Cezary Piętkuszek