



UNIwersYTET GDAŃSKI



WYDZIAŁ CHEMII
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej



80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, ☎ (58) 523-54-60, 📠 (58) 523-50-60, ✉ dagmara.jacewicz@ug.edu.pl

Dr hab. Dagmara Jacewicz, prof. UG

Gdańsk, 27 listopad 2017 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Łukasza Czekańskiego

**pt. "Synteza oraz badania strukturalne i spektroskopowe pochodnych karboksyalnko
(benz)imidazolu oraz ich dimerów z łącznikiem polimetylenowym"**

Przedstawiona mi do recenzji praca powstała w Pracowni Chemii Związków Heterocyklicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem dr hab. Piotra Barczyńskiego, profesora UAM i dotyczy opracowania strategii syntezy, badań spektroskopowych oraz strukturalnych nowych pochodnych 1-metylobenzimidazolu oraz ich związków koordynacyjnych z jonami metali, takimi jak: jony Cu(II) i Zn(II).

Rozprawa doktorska w zamierzeniu Autora miała mieć chyba układ typowy, aczkolwiek jego praktyczna realizacja nieco odbiegła od ogólnie przyjętego schematu. Zasadniczy tekst został podzielony na siedem rozdziałów: 1. Wstęp teoretyczny (str. 3-25), 2. Cele pracy (str. 26), 3. Wyniki badań (str. 27-71), 4. Część doświadczalną (str. 72-85), 5. Podsumowanie (str. 86-89), 6. Publikacje i wystąpienia konferencyjne (str.90-92) oraz 7. Literatura (str. 93 – 96). W mojej opinii część doświadczalna powinna znaleźć się zdecydowanie przed rozdziałem poświęconym wynikom badań. Natomiast rozdział 6. Publikacje i wystąpienia konferencyjne (str.90-92), w którym zostały wymienione publikacje, rozdziały w monografiach i doniesienia konferencyjne Autora, trudno uznać za integralną część rozprawy i chociaż spełnia on niewątpliwie rolę informacyjną, uważam, że ten rozdział powinien znaleźć się jako ostatni w pracy. Brakuje mi również rozdziału pt. "Wnioski", w którym to Autor wyciągnąłby główne wnioski wynikające ze swoich badań.

Zanim w dalszej części recenzji przejdę do komentowania poszczególnych rozdziałów dysertacji chciałabym pokrótce wypowiedzieć się bardzo ogólnie na temat całości pracy. W mojej opinii praca sprawia dobre początkowe wrażenie za sprawą strony wizualnej. Jest opatrzona bardzo licznymi, dobrze zaprojektowanymi rysunkami i tabelami, przez co praca staje się bardziej obrazowa i mniej monotonna dla czytelnika. Praca została zredagowana w sposób spójny i



UNIwersytet GDAŃSKI



WYDZIAŁ CHEMII
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej



80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, ☎ (58) 523-54-60, 📠 (58) 523-50-60, ✉ dagmara.jacewicz@ug.edu.pl
logiczny. Analiza i opis problematyki zawartej w pracy wskazują, że jej autor dobrze posługuje się nomenklaturą z dziedziny chemicznej. To, co odbieram jako pewną niedogodność przy czytaniu tej pracy, to brak zestawienia skrótów i akronimów.

W rozdziale 1 pt.: "Wstęp teoretyczny" autor porusza kilka wątków, między innymi opisuje najbardziej znane pochodne imidazolu (histaminę, histydynę, pilokarpinę, allantoinę), betainy, właściwości kwasowo-zasadowe pierścienia imidazolowego i benzimidazolowego czy tworzenie N-heterocyklicznych karbenów. Autor poświęcił również uwagę związkom kompleksowym zawierającym heterocykliczne związki i betainy jako ligandy jak również w pracy można znaleźć krótki podrozdział poświęcony czynności biologicznej związków kompleksowych z grupy interesujących Autora jonów metali. Wstęp teoretyczny został napisany w oparciu o 94 odnośniki literaturowe, z czego większość to publikacje z ostatniego dziesięciolecia. W mojej opinii wykorzystane źródła są cytowane poprawnie. Literatura tematu uwzględnia ważne i aktualne publikacje z tej dziedziny. Podsumowując część literaturową uważam, iż została ona przygotowana w sposób interesujący i na pewno pouczający. Przeczytałam tę część z zainteresowaniem.

Głównym celem rozprawy doktorskiej mgr Łukasza Czeakańskiego była synteza, badania spektroskopowe oraz strukturalne nowych pochodnych 1-metylobenzimidazolu oraz ich związków koordynacyjnych z jonami Cu(II) i Zn(II). Dodatkowym celem pracy było poddanie nowo otrzymanych związków badaniom aktywności przeciwgrzybiczej. Podsumowując, ten bardzo ważny z punktu widzenia „umocowania problemu” fragment dysertacji uważam za jasno i wyczerpująco przedstawiony oraz sformułowany.

Doktorant otrzymał 34 związki, z czego 31 to nowe związki, nieopisane dotąd w literaturze. Tożsamość wszystkich potwierdziły badania spektroskopowe oraz strukturalne. Szczegółowe dane dotyczące wszystkich analiz zostały zebrane w części doświadczalnej, natomiast dane krystalograficzne zostały przedstawione w Suplemencie.

W pierwszej kolejności Doktorant podjął się wyzwania zsyntezowania pochodnych estrowych, karboksylowych oraz betain 1-metylobenzimidazolu. Autor otrzymał 10 pochodnych 1-metylobenzimidazolu, w tym: 4 pochodne estrowe, 3 pochodne kwasowe oraz 3 betainy. Analizując wyniki tych badań zastanawia mnie fakt dlaczego metoda eliminacji HBr z zastosowaniem chlorku metylenu w temperaturze pokojowej nie sprawdziła się co do betain zawierających grupy metylowe i etylowe? Jakie jest wyjaśnienie zastosowania metody z użyciem tlenku propylenu? Jaka inną



80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, ☎ (58) 523-54-60, 📠 (58) 523-50-60, ✉ dagmara.jacewicz@ug.edu.pl
metodę eliminacji HBr można by zastosować zamiast tlenku propylenu, aby łatwiej oddzielić produkt główny od produktu ubocznego? Proszę o krótkie wyjaśnienie tego problemu.

Następnie Autor w rozdziale 3.1.2. zestawiał dane dotyczące zarejestrowanych widm NMR ligandów w trzech rozpuszczalnikach (D_2O , DMSO, $CDCl_3$), w celu określenia wpływu rozpuszczalnika na przesunięcie chemiczne sygnałów. W podrozdziale tym brakuje dyskusji oraz wniosku odnośnie korelacji między rodzajem rozpuszczalnika deuterowanego, a przesunięciem 1H NMR i ^{13}C NMR. Proszę autora o krótki komentarz w tej kwestii.

W dalszej części rozprawy doktorskiej Autor opisał strategię syntezy związków koordynacyjnych betain z jonami miedzi(II) i cynku(II), kompleksów z jonami $CuBr_4^{2-}$ i $ZnBr_4^{2-}$ oraz dimerów benzimidazolu. W pierwszej kolejności otrzymane pochodne estrowe, karboksylowe oraz betainowe Doktorant poddał reakcji z solami: bromkiem miedzi(II) i bromkiem cynku(II) i w rezultacie otrzymał 4 związki kompleksowe miedzi(II) i 3 związki kompleksowe cynku(II). Z danych przedstawionych w rozprawie doktorskiej wynika, że w przypadku pochodnych estrowych i pochodnej karboksylowej ($R=H$), grupa karboksylowa nie bierze udziału w kompleksowaniu jonów metali, natomiast tworzą się aniony kompleksowe – $CuBr_4^{2-}$ i $ZnBr_4^{2-}$, które stanowią przeciwjon dla kationowej cząsteczki estru. Z kolei betainy tworzą związki kompleksowe dzięki oddziaływaniom pomiędzy grupą karboksylową, a jonami badanych metali. Doktorant otrzymał związki koordynacyjne, gdzie w sferze koordynacyjnej znajdują się 4 ligandy: 2 betainy oraz 2 aniony bromkowe, związki kompleksowe posiadają liczbę koordynacyjną równą 4. Kolejno mgr Łukasz Czekański przeprowadził syntezy dimerów pochodnych dibenzimidazolu z łącznikiem trimetylenowym – otrzymał 9 dimerów będących diestrami, związkami dikarboksylowymi oraz dibetainami. Otrzymał również 3 pochodne 1-metylobenzimidazolu z podstawnikiem 3-(1-karboksyheptylowym).

Nowo otrzymane związki zostały scharakteryzowane za pomocą metod spektroskopowych, między innymi do badań wykorzystano: spektroskopię w podczerwieni IR, spektroskopię w ultrafiolecie oraz światło widzialnym UV-Vis, spektroskopię elektronowego rezonansu paramagnetycznego EPR czy spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego NMR. Dodatkowo niektóre struktury zsyntezowanych związków zostały wyznaczone na podstawie wyników pomiarów rentgenostrukturalnych.

Warto też zaznaczyć, że tożsamość wszystkich nowo otrzymanych związków potwierdziła analiza elementarna. W tym miejscu chciałabym zauważyć, że wynik analizy elementarnej dla



80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, ☎ (58) 523-54-60, 📠 (58) 523-50-60, ✉ dagmara.jacewicz@ug.edu.pl

związku oznaczonego jako (3c) czyli dla pochodnej karboksylowej 1-metylobenzimidazolu jest bardzo odbiegający od wartości teoretycznej dla atomu azotu. Wartość obliczona dla atomu azotu wynosi 9,36 natomiast wartość uzyskana z analizy elementarnej dla atomu azotu jest równa 5,01. Następnie ze związku oznaczonego (3c) na drodze syntezy otrzymano związek oznaczony jako (4c) tzn. związek należący do grupy betain 1-metylobenzimidazolu. Niestety wynik analizy elementarnej dla związku oznaczonego jako (4c) również jest odbiegający od wartości teoretycznej dla atomu wodoru. Wartość obliczona dla atomu wodoru wynosi 6,33 natomiast wartość uzyskana z analizy elementarnej dla atomu wodoru jest równa 7,62. Skąd wynikają takie różnice? Proszę doktoranta o krótkie wyjaśnienie.

W mojej opinii należy podkreślić ogromny wkład pracy Autora przy opracowywaniu uzyskanych wyników. Przedstawione w dysertacji wyniki badań pozwalają mi na wyciągnięcie wniosku, iż Autor prawidłowo zidentyfikował i scharakteryzował nowo otrzymane związki. Na tej podstawie stwierdzam, że Autor biegle posługuje się technikami badawczymi i posiada duże doświadczenie eksperymentatorskie.

Analizując w dalszej części pracy uzyskane wyniki przez Autora zauważyłam brak danych dotyczących zsyntezowanego związku koordynacyjnego jonu Cu(II) z betainą zawierającą jako podstawnik grupę etylową. Z drugiej strony Autor pokazał dane dotyczące nowo zsyntezowanego kompleksu zawierającego jon cynku(II) z betainą posiadającą jako podstawnik grupę etylową. Brakujący związek kompleksowy w mojej ocenie byłby uzupełnieniem zestawu nowo zsyntezowanych związków kompleksowych. Czy podjęto próbę syntezy takiego związku kompleksowego? Proszę Autora o krótki komentarz.

W dalszej części pracy Doktorant opisuje wyniki badań dotyczące badania aktywności przeciwgrzybiczej, w których to badaniach poddano 12 pochodnych 1-metylobenzimidazolu. Badania te prowadzono względem *Aspergillus Niger van Tieghem* wykorzystując do tego celu metodę bioautografii – TLC. Jest to metoda powszechnie znana i zarazem stosowana do szybkiego określania aktywności fungistatycznej. Na podstawie otrzymanych wyników badań dotyczących analizy właściwości grzybobójczych widać, że żaden ze związków należących do pochodnych estrowych, karboksylowych czy betainowych 1-metylobenzimidazolu nie wykazywał widocznych oznak aktywności fungistatycznej względem *Aspergillus Niger van Tieghem*. W związku z powyższym nasunęły mi się w tym miejscu pytania:



Dlaczego Autor podjął badania nad potencjalnymi właściwościami przeciwgrzybicznymi zsyntezowanych ligandów? Czy znane są w literaturze pochodne imidazolu o właściwościach antygrzybiczych?

Dlaczego nie zbadano zsyntezowanych związków kompleksowych miedzi(II) i cynku(II) pod kątem właściwości przeciwgrzybiczych, a jedynie nowo zsyntezowane ligandy zostały poddane takim badaniom? Proszę Doktoranta o odpowiedź na wyżej postawione pytania.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zawiera szereg ciekawych wyników. Cel pracy został w pełni zrealizowany, a uzyskane wyniki zawierają wiele elementów nowości naukowej. Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym językiem, a stosowana w pracy nomenklatura chemiczna jest prawidłowa. Praca zredagowana jest starannie i posiada przejrzystą szatę graficzną. Autor w pracy popełnił nieliczne i drobne błędy stylistyczne, językowe czy edytorskie, np. na str. 40 autor używa słów „kompleksy jednokleszczowe”, w mojej opinii nie jest to do końca poprawne, ponieważ to ligandy mogą być jednokleszczowe, a nie związki kompleksowe, na str. 59 autor pisze „Estry wykazywały dużą niestabilność”, Jaką niestabilność autor ma na myśli? Jakimi technikami określono stabilność tych estrów? Proszę Doktoranta o krótki komentarz. Jednakże wymienione wyżej błędy nie umniejszają wartości tej pracy.

Nie mam żadnych wątpliwości, że wyniki, które uzyskał Doktorant są znaczące i z całą pewnością wzbogacą wiedzę na temat chemii związków heterocyklicznych, a także przyczynią się do uzupełnienia wiedzy na temat aktywności przeciwgrzybiczej przebadanych związków.

W mojej ocenie uzyskane wyniki dowodzą słuszności podjętych kierunków badawczych w zakresie syntezy pochodnych karboksyalkilo (benz)imidazolu oraz ich dimerów z łącznikiem polimetylenowym. Doktorant jest współautorem 3 prac naukowych, które wchodzą w obszar tematyki rozprawy doktorskiej, w tym 1 opublikowanej w specjalistycznym, renomowanym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym jakim jest *New Journal of Chemistry* (IF = 3,269), 1 opublikowanej w czasopiśmie naukowym *Biomedical and Biopharmaceutical Research* i 1 pracy wysłanej do czasopisma *Chemistry Select*. Warto w tym miejscu podkreślić fakt, iż Doktorant w każdej z tych 3 prac jest pierwszym autorem, co w mojej opinii świadczy o dużym wkładzie Doktoranta w powstanie tych publikacji. Jest również współautorem 3 rozdziałów w monografiach, w których również jest pierwszym autorem. Dodatkowo mgr Łukasz Czekański reprezentując Wydział Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu zaprezentował wyniki swoich badań w postaci 9 wystąpień posterowych na konferencjach krajowych jak i zagranicznych.



UNIwersytet GDAŃSKI



WYDZIAŁ CHEMII
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej



80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, ☎ (58) 523-54-60, 📠 (58) 523-50-60, ✉ dagmara.jacewicz@ug.edu.pl

Podsumowując z całym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska pt. "Synteza oraz badania strukturalne i spektroskopowe pochodnych karboksyalkilo (benz)imidazolu oraz ich dimerów z łącznikiem polimetylenowym" spełnia w pełni ustawowe i zwyczajowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę do rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu wniosek o dopuszczenie rozprawy doktorskiej mgr Łukasza Czeakańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dagmara Jacewicz