

Centrum Badawczo Rozwojowe  
CelonPharma SA  
Wydział Chemii Medycznej  
Dział Syntezy Organicznej  
Ul. Marymoncka 15, 05-152 Kazuń Nowy  
Dr hab. inż. Tadeusz Lemek  
Email: [Tadeusz.Lemek@CelonPharma.com](mailto:Tadeusz.Lemek@CelonPharma.com)  
Tel. 22 751 59 33 w. 256

Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Reakcje nukleofilowej substytucji aromatycznej w syntezie wybranych hybryd porfiryńowych” złożonej przez Pana mgr. Mariusza Rosa w celu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych.

Oceniana rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Stanisława Ostrowskiego i wpisuje się w kontinuum badań prowadzonych od kilkunastu lat w jego zespole.

Dysertacja obejmuje 140 stron maszynopisu i składa się z 4 głównych rozdziałów:

Rozdział 1. Wstęp i cel pracy

Rozdział 2. Część Literaturowa

Rozdział 3. Badania Własne

Rozdział 4. Część Eksperymentalna

Rozprawa rozpoczyna się od streszczeń w j. polskim i j. angielskim. Część badań własnych jest kontynuacją lub udoskonaleniem prac rozpoczętych przez Kandydata na etapie pracy dyplomowej. Doktorant zacytował w pracy 83 pozycje literaturowe. Praca jest napisana w klasycznym układzie dla prac doktorskich w dziedzinie nauk ścisłych eksperymentalnych. Można jednak stwierdzić, że cytowana literatura jest zdecydowanie zbyt skromnie przedstawiona i recenzent w wielu miejscach czytanego tekstu odczuwał niedosyt odniesienia do literatury, a niejednokrotnie jego brak. Nie mam na myśli wydzielonego aspektu reakcji  $S_NAr$  dla samych porfiryn, ponieważ ten obszar nie jest zbyt dobrze rozpoznany w literaturze, lecz szerzej rozumiany aspekt reakcji  $S_NAr$  w zakresie reaktywności substratów elektrofilowych, jak i reaktywności substratów nukleofilowych, i adaptację wniosków w obszarze badań pochodnych porfiryny. Wskazuje to na brak perspektywicznego podejścia do rozwiązywanego problemu naukowego przez Kandydata. Literatura naukowa dotycząca porfiryn obejmuje między innymi ponad 150 opracowań książkowych oraz ponad 2500 artykułów przeglądowych. Tematyką porfiryn zajmują się nawet osobne czasopisma naukowe takie jak na przykład *Journal of Porphyrins and Phtalocyanines*. Pojawia się więc naturalna konieczność samoograniczenia wokół wydzielonego tematu. Współczesny bardzo zaawansowany rozwój nauki, wymusza jednak holistyczne podejście do rozwiązywania problemu, który należy poddać analizie z każdego możliwego do wykorzystania kierunku. Z ogromnym zdumieniem przyjmuję na przykład brak cytowania fundamentalnego dzieła w zakresie dotyczącym reakcji  $S_NAr$ , do której to reakcji w dużym zakresie odnosi się recenzowana dysertacja: „Modern Nucleophilic Aromatic Substitution”, Francois Terrier, 2013, Wiley. Jestem przekonany, że lektura tej pozycji literaturowej rzuciłaby nowe światło na wiele aspektów zarówno teoretycznych jak i eksperymentalnych poruszanych przez Kandydata w dysertacji. Doktorant pisze na str. 15, cyt.: „Celem pobocznym i jednocześnie środkiem do osiągnięcia celu głównego jest określenie reaktywności nitro-/halo-porfiryn z ugrupowaniem aktywnym w pierścieniach *mezo*-fenyłowych - w reakcjach nukleofilowej substytucji aromatycznej  $S_NAr$  z wybranymi *O*-nukleofilami i *N*-nukleofilem”, koniec cytatu. Skoro tak, to należało, po przestudiowaniu powyższego dzieła, korzystając z danych ilościowych, dotyczących stopnia aktywacji układów aromatycznych przez różne grupy elektron-akceptorowe, oszacować elektrofilowość projektowanych układów przynajmniej w przybliżeniu.

Wyniki badań eksperymentalnych uzyskane przez Doktoranta zostały opublikowane w następujących artykułach naukowych napisanych w j. angielskim o zasięgu międzynarodowym:

Mikus A., Rosa M., Ostrowski S., *Molecules*, **2019**, 24, 838.

Rosa M., Ostrowski S., *ChemistrySelect*, **2022**, 7, e202200290.

Rosa M., Jędryka N., Skorupska S., Grabowska-Jadach I., Malinowski M., *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, *23*, 11321.

Rosa M., Malinowski M., Ostrowski S., *Curr. Org. Chem.*, **2023**, *27*, 962.

Wynik ten należy zaliczyć do dobrych, co działa na korzyść Kandydata.

W rozdziale 1 na 5 stronach pracy przedstawiony jest cel i zakres pracy: Doktorant postawił sobie ambitne zadanie: dokonanie syntezy związków potencjalnie aktywnych farmaceutycznie, głównie przeciwnowotworowo, opartych na układzie porfiryny. Cel syntetyczny miał zostać osiągnięty poprzez syntezę nitrowych pochodnych chlorowcoaryloporfiryn, następnie podstawienie chlorowca anionem azydkowym w reakcji  $S_NAr$  przy atomie węgla aktywowanym na atak nukleofila grupą nitrową i docelowo przekształcenie w furoksany. Drugi cel syntetyczny dotyczył otrzymania pochodnych porfiryny zawierających fragment sacharydowy, który powinien znacznie polepszać rozpuszczalność pochodnych porfiryny w środowisku wodnym, która jest z natury tych związków niska, co powoduje ograniczenia w dostępności tkankowej leków opartych na pochodnych porfiryny. Celem pobocznym pracy Kandydata było określenie reaktywności nitrowych *mezo*-chlorowcoarylowych pochodnych porfiryn względem reagentów *N*- lub *O*-nukleofilowych w reakcjach  $S_NAr$ . Aby wyznaczone cele osiągnąć, należało dokonać syntezy odpowiednich prekursorów, w postaci nitrowych pochodnych chlorowcoporfiryn i w dalszej kolejności testować ich reaktywność względem wybranych reagentów nukleofilowych. Cel i zakres pracy należy moim zdaniem uznać za ambitny z następujących powodów: połączenia z grupy porfiryn są potencjalnie bardzo pożądaną grupą związków w arsenale aktywnych przeciwnowotworowo farmaceutyków oraz cieszą się również zainteresowaniem technologii optoelektronicznej, stąd rozwijanie metod syntezy pochodnych takich układów jest bez wątpienia godne podjęcia trudu badań podstawowych nad ich otrzymywaniem; o czym szeroko pisze w artykule przeglądowym na przykład Hiroshi Shinokubo, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 2910. Pomimo tak obszernie prowadzonych badań, chemia, a w szczególności wydajne metody syntezy prostych pochodnych porfiryny wciąż są mało rozwinięte.

Rozdział 2 dysertacji obejmuje 25 stron i przedstawia literaturowe otoczenie planowanej pracy badawczej, ściśle związane z porfirynami, przy czym, cytowania literaturowe pierwszych 2 rozdziałów obejmują 44 pozycje.

Rozdział 3 obejmuje 49 stron, gdzie Doktorant przedstawił badania własne. Opis badań własnych rozpoczyna się od krótkiego wstępu, a następnie opisu syntezy substratów i ich dalszych reakcji dla układów podstawionych w grupie fenylowej *mezo*-tetrafenyloporfiryn.

Doktorant otrzymał serię pochodnych tetrafenyloporfiryny, stosując znane w literaturze metody wieloetapowej kondensacji pirolu z aryloaldehydami, oraz wychodząc z pre-funkcjonalizowanych substratów. W przypadku pochodnej pre-funkcjonalizowanej atomem fluoru oraz grupą nitrową w substracie aryloaldehydu natrafił na ograniczenia metody, które próbował rozwiązać stosując inną znaną w literaturze procedurę, polegającą na prowadzeniu reakcji kondensacji w wrzącym kwasie propionowym jako rozpuszczalniku. Produkt pożądaný udało się Doktorantowi otrzymać z wydajnością dochodzącą do 6%. Otrzymane pochodne tetrafenyloporfiryny poddał następnie nitrowaniu kwasem azotowym w chloroformie, a ponieważ wyniki były niewystarczająco satysfakcjonujące, to przeszedł do testowania innych warunków nitrowania, a mianowicie roztworu azotanu(III) sodu w TFA. W tym przypadku po przeprowadzeniu wstępnej optymalizacji warunków reakcji uzyskał wydajności rzędu 50-60%. W dalszym etapie opisanym w podrozdziale 3.2.3. Doktorant przedstawił wyniki reakcji kompleksowania otrzymanych nitro pochodnych chlorowcoporfiryn jonami metali na niskich stopniach utlenienia, stosując znane lub zmodyfikowane w niewielkim stopniu metody i uzyskał pożądané produkty z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością. W podrozdziale 3.2.4. Doktorant opisał próby otrzymania *N,N*-dibenzylamino nitrowych pochodnych aryloporfiryny, gdzie wcześniej otrzymane tri- i tetranitrowe pochodne poddał najpierw redukcji do pochodnych aminowych, a następnie wyczerpująco alkilował bromkiem benzylu, aby ostatecznie przeprowadzić reakcje nitrowania w warunkach  $HNO_3/CHCl_3$ , które niestety okazały się zbyt surowe dla tych substratów i prowadziły do rozkładu lub niskiej wydajności produktu. Ciekawe czy zastosowanie łagodniejszych warunków nitrowania, np. stosowanego przez Doktoranta w innych reakcjach nitrowania roztworu azotanu(III) sodu w TFA prowadziłoby do nitrowych pochodnych, czy na przykład do nitrozowania grup aminowych?

W podrozdziale 3.2.5. „Otrzymywanie  $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianów miedzi(II)” Autor odnosi się do swoich wcześniejszych badań rozpoczętych na etapie pracy dyplomowej oraz opisuje ich rozwinięcie w udoskonalonej wersji. Doktorant dokonał syntezy oraz częściowego rozdzielania izomerycznych produktów nitrowania *mezo*-arylowej pochodnej porfiryny, skompleksowanej miedzią(II). Zabrakło mi w tym rozdziale odniesienia do pracy Bartoli *et al*, *Chem. Comm.*, **1994**, 1, 23, JCS, do której odwołują się inni badacze układów  $\beta$ -polinitroporfiryn, na przykład Haber *et al*, *J. Mol. Cat. Chemical A*: **2000**, 152, 111.

W podrozdziale 3.3. Doktorant opisał badania syntetyczne nad otrzymywaniem związków docelowych z grupy furoksanów w pierścieniach *mezo*-arylowych, gdzie wykorzystywał tytułową reakcję  $S_NAr$  podstawienia chlorowca anionem azydowym. Stosował substraty porfirynowe niekompleksowane metalem jak i skompleksowane miedzią(II) i cynkiem(II). Wieloetapowy proces otrzymywania furoksanu komplikowała następcza spontaniczna reakcja odtlenienia furoksanu do furazanu, której nie udało się na tym etapie uniknąć. Pomimo trudności, Doktorant otrzymał pochodne monofuroksanowe w pierścieniach *mezo*-arylowych, natomiast kumulacja problemów syntetycznych w przypadku bisfuroksanowych układów zniechęcała lub uniemożliwiała skuteczne otrzymywanie produktów finalnych.

W podrozdziale 3.4. Kandydat opisał reakcję aminowania  $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianów miedzi(II) metodą ZPW z godnym do odnotowania sukcesem, w postaci osiągnięcia wydajności reakcji 65%. Jestem jednak nieco zdziwiony zastosowanymi warunkami reakcji, DMSO/KOH i wysoką temperaturą, które wybitnie sprzyjają procesom degradacji bardziej skomplikowanych struktur (!?) Podczas gdy reakcja aminowania metodą ZPW z zastosowaniem soli *N,N,N*-trimetylohydrazyniowej zachodzi zwykle z bardzo dobrą wydajnością, zbliżoną do 90% już w temperaturze  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  np. w DMF/*t*-BuOK. Procedura ta wykorzystuje efekt wzrostu stałej równowagi reakcji addycji nukleofila aminowego do nitro-arylowej pochodnej wraz z obniżeniem temperatury. Etap indukowanej zasadą eliminacji trimetyloaminy w tym przypadku powinien być bardzo szybki i nie powinien decydować o szybkości procesu. Doktorant ponadto, nic nie wspomina o powstawaniu produktów podstawienia wodoru w pozycjach bardziej oddalonych od grup nitrowych. Wydaje się logiczne, że w układzie aromatycznym, aktywacja grupami nitrowymi wskutek działania efektu mezomerycznego, powinna się ujawniać nie tylko w pozycji 2, ale również w innych pozycjach cząsteczki względem grupy nitrowej. Jeśli tak się nie dzieje, to można spekulować na temat utrwalenia układów pseudo nitrowinylowych w cząsteczce nitroporfiryny oraz powodów i konsekwencji występowania takiego zjawiska w całej cząsteczce. Niestety, dalsze przemiany produktów aminowania, w próbach przeprowadzonych przez Doktoranta metodą poprzez sole diazoniowe i azydki, nie doprowadziły do otrzymania związków finalnych w postaci pochodnych bisfuroksanowych. Próby te nie wyczerpują jednak tematu tworzenia furoksanów z otrzymanych prekursorów nitro aminowych, które należy nadal traktować jako potencjalne dogodne substraty do otrzymania porfirynofuroksanów. (Brak w rozdziale 3.4, lub w części literaturowej rozprawy, dyskusji lub porównania z wynikami przedstawionymi w pracach: Tiwari R., Nath M., *New J. Chem.*, **2015**, 39(7), 5500, RSC; Singh D. K., Nath M., *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 1836, RSC, oraz z pracami na których opierają się autorzy tej publikacji, autorstwa Callot J., Richeter S. *et al*.)

W podrozdziale 3.5. Doktorant opisuje swoje doświadczenia z podstawieniem chlorowca ugrupowaniami sacharydowymi w aktywowanych grupą nitrową pozycjach pierścieni *mezo*-fenylowych. Standardowe warunki do tej reakcji były zawodne, ale Doktorant wykazał się inwencją i pracowitością i zarówno znalazł nowe warunki do prowadzenia reakcji jak i dokonał optymalizacji nowej procedury. Sukces w tym etapie przekuł na otrzymanie związków finalnych, po optymalizacji warunków odbezpieczania cukrów w następnym etapie. Otrzymał serię pochodnych odpowiednich do badań aktywności biologicznej, którym wybrane związki zostały poddane w Katedrze Biotechnologii Medycznej Politechniki Warszawskiej.

Moim zdaniem brak jest w badaniach własnych analizy kinetyczno-termodynamicznej w odniesieniu do reakcji, gdzie w cząsteczkach substratów obecnych jest wiele identycznych lub podobnych miejsc reaktywnych. Należało podjąć analizę przebiegu reakcji w odniesieniu do kinetyki reakcji równoległych oraz następczych, jak również zmierzyć się z aspektami odwracalności reakcji w niektórych przypadkach. Analiza taka, byłaby pomocna w wyjaśnieniu niektórych niepowodzeń w przeprowadzonych eksperymentach i następnie w weryfikacji koncepcji wyjściowej, celem jej ulepszenia na przyszłość. Wnioski krytyczne z nieudanych eksperymentów często pozwalają zmodyfikować wyjściową hipotezę i doprowadzić w ten sposób do sukcesu, w następnym podejściu do rozwiązania problemu. Natomiast odnośnie aktywacji układu aromatycznego porfiryny na atak nukleofilowy, czyli zwiększenia elektrofilowości  $\pi$ -elektrofila, dopiero kompleksowanie porfiryny metalami na wysokich stopniach utlenienia, które *notabene* są znane

(współautorem podobnych badań w innych układach aromatycznych jest m.in. promotor Doktoranta), może dać efekt elektrono-akceptorowy względem układu aromatycznego i w ten sposób zwiększyć jego elektrofilowość. Zauważam brak pogłębionych rozważań w tym aspekcie w całej pracy! Czy takie pochodne porfiryny nie nadają się do zastosowania, jako substraty do reakcji  $S_NAr$ ? Jeśli tak, to chciałbym wiedzieć dlaczego? Czy atak nukleofila następuje w kierunku atomu centralnego, a nie do pierścienia porfiryny? Co o tym mówi literatura, jeśli Kandydat tego aspektu nie testował?

Cele syntetyczne postawione w planie pracy badawczej zostały osiągnięte. Kandydat otrzymał w toku badań eksperymentalnych w czasie obejmującym 5 lat, 34 związki znane literaturowo, w tym niektóre nowymi ulepszonymi sposobami, oraz 43 związki nowe, nieznane w literaturze wcześniej. Badania aktywności biologicznej kilku związków, które wykazywały wystarczającą rozpuszczalność w DMSO, zostały przeprowadzone w zakresie cytotoksyczności oraz wychwyty przez nowotworowe linie komórkowe. Jeden związek (**105c** – pochodna fluorowa) okazał się aktywny biologicznie, jako skuteczna cytotoksyna. Niestety ulega nieselektywnej dystrybucji, zarówno wśród komórek zdrowych jak i wśród nowotworowych. Gdyby plan syntezy był obliczony na nieco większe ilości produktów, to możliwe byłyby dalsze badania aktywności przeciwnowotworowej. Wprawdzie skala syntezy mikro (kilka do kilkudziesięciu mg) znacząco obniża koszty materiałowe jednorazowo, jednak konieczność ich powtórzenia w późniejszym czasie, niweczy pierwotną oszczędność czasami kilkukrotnie i oddala w czasie wyniki końcowe. W przypadku jak przedstawiony w ocenianej dysertacji, przy masach cząsteczkowych związków rzędu 1000 u, aby zaspokoić potrzeby analityczne oraz badań biologicznych, otrzymywanie próbek związków finalnych wielkości ~50-100 mg wydaje się rozsądnym kompromisem.

Cel poboczny pracy, w postaci określenia reaktywności nitrowych pochodnych chlorowcoporfiryn z ugrupowaniem aktywnym w pierścieniach *mezo*-fenyłowych - w reakcjach substytucji nukleofilowej aromatycznej ( $S_NAr$ ) z wybranymi **O**-nukleofilami i **N**-nukleofilem trudno uznać jednoznacznie za zrealizowany. Mówiąc wprost: współcześnie (tzn. od ~30 lat), reaktywność czynników elektrofilowych i nukleofilowych w reakcjach polarnych określa się na podstawie zmierzonych eksperymentalnie parametrów elektrofilowości **E** dla elektrofilu, oraz **N** i **s** dla nukleofilu, występujących w równaniu korelacyjnym  $\log k = s(N + E)$  (czytaj więcej: [www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank2](http://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank2)). Jeśli jest to niemożliwe z braku danych kinetycznych, to należało podjąć analizę porównawczą podobnych układów i uzyskać ilościowe oszacowanie elektrofilowości cząsteczek chemicznych będących przedmiotem badań. Ta uwaga dotyczy w jeszcze większym stopniu analizy reaktywności pochodnych porfiryny w pozycjach  $\beta$ . Sposób postępowania jest przedstawiony między innymi w jednej z prac recenzenta.

W rozdziale 4 zatytułowanym część eksperymentalna Kandydat umieścił spis stosowanej aparatury oraz nabytych surowców do wykonania eksperymentów, a w dalszej części szczegółowo opisał syntezę i analizy otrzymanych związków.

Treść rozdziałów 3 i 4 wskazuje na opanowanie warsztatu eksperymentalnego przez Kandydata. Opisał syntezę, optymalizację warunków reakcji, wydzielanie oraz oczyszczanie/rozdzielanie badanych związków, często powstających w formie wieloskładnikowych mieszanin izomerycznych produktów, a następnie ich analizę spektroskopową. W tym zakresie zauważam dwie istotne wady opisu wyników przeprowadzonych doświadczeń: a mianowicie, Kandydat zmierzył widma  $^{13}C$  NMR dla 16 związków, które opisał jako produkty pośrednie, dla pozostałych brak analiz  $^{13}C$  NMR. (?) W żadnym przypadku nie przypisał sygnałów widm  $^{13}C$  NMR do odpowiednich atomów węgla w cząsteczkach, czego domaga się analiza instrumentalna i dowodzi profesjonalizmu badacza. Wszak analiza  $^{13}C$  NMR jest obecnie standardowym pomiarem dokumentującym strukturę cząsteczek oraz dostarczającą wielu cennych informacji o właściwościach związku! Można się jedynie domyślać, iż w przypadku próbek związków o masach cząsteczkowych rzędu 700-1000 u otrzymywane próbki produktów miały niekiedy zbyt małą masę, aby zmierzyć widma  $^{13}C$ , a może związki są zbyt słabo rozpuszczalne w rozpuszczalnikach stosowanych w NMR, aby otrzymać roztwory umożliwiające pomiar w rozsądnym czasie? Idąc tym tokiem rozumowania dalej, ważnych informacji o porfirynach dostarczyć może  $^{14}N$  NMR. Prawdopodobnie elektrofilowość układów porfirynowych dałoby się przewidywać, na podstawie przesunięć chemicznych  $^{14}N$ . Dane literaturowe do rozszerzenia bazy powinny być dostępne. Ponadto, zamieszczenie widm NMR (choćby w formie elektronicznej plików pierwotnych, jako załącznik rozprawy doktorskiej) umożliwiłoby czytelnikowi szybki przegląd wyników.

Drugą istotną wadą opisu eksperymentów jest brak podanych współczynników  $R_f$  dla związków poddawanych analizie TLC, oraz brak szerszej informacji szczegółowej o prowadzeniu rutynowo takowej analizy przez Kandydata, poza lakoniczną wzmianką w dwóch miejscach. Jak się należy domyślać związki będące aktywnymi układami w UV-Vis mogą łatwo być analizowane metodą TLC. Również analiza HPLC mogłaby być bardzo pomocna w rozdzielaniu skomplikowanych mieszanin izomerycznych produktów i ułatwić bardzo ich identyfikację. Jeśli takie analizy były wykonane, a nie zostały jej dane przedstawione w pracy, to należy to rozumieć jako niedbałość w prowadzeniu dokumentacji eksperymentalnej. W przypadku powtarzania syntez znane współczynniki  $R_f$  dla TLC i rozpoznane dla danej grupy związków metody analityczne HPLC istotnie ułatwiają i przyspieszają pracę. Rozprawa doktorska jest opracowaniem, które w zamysle będzie służyć następnym adeptom chemii w celu dokonania kolejnego kroku na drodze do poszerzenia wiedzy, a braki w kompletności dokumentacji utrudnią te prace.

Kończąc krytyczne marudzenie, chciałbym zaznaczyć, iż jestem podbudowany sukcesem jakim okazało się zastosowanie reakcji ZPW do aminowania nitroporfiryn i jestem przekonany, że modyfikacja hipotez w tym obszarze, zwłaszcza dotyczącym odpowiedniej aktywacji aromatycznego układu porfiryny, może w przyszłości zaowocować dużo większymi sukcesami syntetycznymi, otwierającymi szeroko drzwi do modyfikacji porfiryn z zastosowaniem reakcji  $S_NAr/VNS$ . Analiza rozprawy doktorskiej Pana mgr. Mariusza Rosa prowadzi mnie do refleksji, którą chciałbym się podzielić z czytelnikami, a mianowicie dochodzę do przekonania, iż próba poszukiwania wydajnych ogólnych procedur syntetycznych w badanych w pracy cząsteczkach pochodnych porfiryny, jest prawdopodobnie niemożliwa, gdyż zakres skuteczności takich procedur jest bardzo ograniczony i właściwie każdą molekulę należy traktować osobno, nie sugerując się bardzo warunkami dla innych przypadków. Odnoszę wrażenie, że jest dużo zagadkowych efektów, które obserwuje się przy wprowadzeniu z pozoru niewielkich zmian. Możliwe, że mnogość zmiennych parametrów jest tak duża, że zniechęcała czasem Doktoranta do dogłębnej analizy w każdym przypadku z osobna.

Znaleziono błędy edytorskie, braki i niefortunne sformułowania:

Str. 5 i inne miejsca: celowana terapia – niefortunne, nieprawidłowe z punktu widzenia języka polskiego sformułowanie, pochodzące z bezpośredniego tłumaczenia z języka angielskiego. Choć powszechnie używane, należy go traktować jako żargon naukowy i unikać w pracach naukowych publikowanych w j. polskim. Są inne sposoby na wyrażenie tej samej idei w sposób bardziej znośny dla j. polskiego, nawet jeśli jest do tego potrzebne użycie więcej niż jednego słowa – np. terapia ukierunkowana na określony cel biochemiczny lub komórkowy, lub terapia selektywna względem określonego enzymu lub białka będącego w nadekspresji.

Str. 13, Rys. 4, struktura 7 – nieprawidłowo narysowana struktura układu furoksanowego.

Str. 14, Schemat 1 i wiele dalszych – niefortunne sformułowanie pod strzałką „temperatura”, temperatura jest określona, np. wysoka, niska i podawana zwykle w stopniach w wybranej skali umownej, natomiast w reakcjach które są endoenergetyczne lub wymagają podwyższenia temperatury celem osiągnięcia energii aktywacji przez układ reagentów, powinno się pisać „ciepło” lub „ogrzewanie” lub symbol  $\Delta$ .

Str. 32. Należałoby zacytować pracę dotyczącą nukleofilowości aryliotiofenolanów *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5965-5972.

Str. 41. Chlorowcopochodne lub halogenopochodne, a nie halopochodne: lapsus językowy wynikający z nadmiernego skracania słów – uwaga dotyczy całej pracy. Błąd myślowy: grupy elektronoakceptorowe aktywują odpowiednie pozycje w układzie aromatycznym na atak nukleofila, a nie atomy halogenu. Chyba, że Autor ma na myśli reakcje halofilowe, ale z kontekstu to raczej nie wynika.

Str. 43. Chlorek metylenu, nieprawidłowa nazwa. Powinno być dichlorometan.

Str. 47. Niefortunny dobór słów: nie „układ nitrujący” lecz warunki nitrowania. Mam ponadto wątpliwości co do prawidłowego wnioskowania zawartego w zdaniu końcowym podrozdziału, gdyż wiarygodne źródło literaturowe wskazuje na możliwość przeprowadzenia reakcji skutecznie w takich warunkach.

Str. 48. Przesztażale nazewnictwo: zamiast azotyn sodu, powinno być azotan(III) sodu.

Str. 53. Wskazane byłoby przeprowadzenie analizy porównawczej stosowanych czynników *N*-nukleofilowych i *N*-nukleofugowych, np. na podstawie artykułu: *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 706-713.

Str. 63. Powinno być: związek fosforu na –III stopniu utlenienia, np.  $P(Et)_3$ , a nie na III stopniu utlenienia.

Str. 65. Nieprawidłowe określenie: „obszary reagowania”, żargon laboratoryjny: "zanim reakcja zacznie zachodzić za daleko".

Str. 67. Brak odsyłacza literaturowego po stwierdzeniu: "TMHI jest znanym czynnikiem aminującym", można było zacytować np: Pagoria P. F. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2934 i/lub Meuwsen A., Gosl R., *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 754.

Str. 69, ostatnie zdanie: rok ubiegły to 2023, aktualny to 2024, zaś wspomniany artykuł ukazał się w 2022 roku.

Str. 72, wiersz 2: nieprawidłowo używana liczba mnoga w odniesieniu do temperatury, prawidłowo używa się w liczbie pojedynczej; wydajność również powinna być w liczbie pojedynczej. Dalej w wierszu 4, „Ostatecznie”; to raczej nie jest sprawa „ostatecznie rozwiązana”, chociaż zmniejszenie ilości cukru jest zawsze wskazane, i w każdym wieku!

Str. 72/73, Tabela 3: wyniki przedstawione w trudny do analizy sposób, który wymaga unifikacji, najlepiej przeliczyć je na stężenia molowe, a ekwiwalenty podać jako dodatkową informację.

Str. 74. Należało podać wartości  $pK_a$  porfiryny w różnych rozpuszczalnikach, następnie porównać te wartości z wartościami  $pK_{BH}$  odpowiednich zasad i na tym oprzeć hipotezę o mniejszej reaktywności anionu porfirynowego.

Str. 77. Zdaniem recenzenta powinna być zacytowana literatura fundamentalna z obszaru sacharydów, na przykład: "The Organic Chemistry of Sugars" Levy D. E., Fügedi P., **2006**, by Taylor & Francis Group; oraz "Protecting Groups, Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry" Vidal S., **2019**, Wiley-VCH.

Str. 85. Podpis pod rysunkiem 13, zdanie bez sensu, wymaga napisania na nowo.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pan mgr Mariusza Rosa spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku, Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce i wnioskuję o dopuszczenie mgr. Mariusza Rosa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

..... Tadeusz Lemek .....

Dr hab. inż. Tadeusz Lemek (Priv.-Doz.)

