



# Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej  
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

Łódź 31 10 2019.

Ocena rozprawy habilitacyjnej i całokształtu dorobku naukowego  
dr inż. Edyty Łukowskiej-Chojnackiej  
tytuł rozprawy habilitacyjnej:  
„Synteza aktywnych biologicznie pochodnych azotowych związków  
heterocyklicznych”

## Wprowadzenie

Dr inż. Edyta Łukowska-Chojnacka jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej. Po ukończeniu studiów na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej rozpoczęła Studia Doktoranckie w tej samej Uczelni. W 2008 r. obroniła rozprawę doktorską „Otrzymywanie optycznie czynnych  $\beta$ -hydroksytiocyjanianów z zastosowaniem katalizy enzymatycznej i ich przekształcanie w tirany”, której promotorem był prof. Jan Plenkiewicz. W tym samym roku rozpoczęła pracę naukową na Wydziale Chemicznym Politechnik Warszawskiej.

## Sylwetka naukowa. Badania prowadzone w okresie po doktoracie.

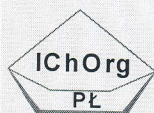
Podstawowy obszar badawczy w okresie po doktoracie wyznaczają prace nad opracowywaniem efektywnych metod syntezy biologicznie aktywnych pochodnych azotowych związków heterocyklicznych, które testowane były pod kątem ich zróżnicowanej aktywności. Badania nakierowane były na otrzymanie nowych pochodnych tetrazolu o aktywności przeciwgrzybiczej, benzimidazolu i benzotriazolu o działaniu przeciwnowotworowym oraz benzoksazolu o aktywności antymykobakteryjnej oraz poznaniem zależności pomiędzy strukturą testowanych związków a ich aktywnością biologiczną. Prace te uzupełniane są zastosowaniem katalizy enzymatycznej do otrzymywania optycznie czynnych finalnych pochodnych.

## Dorobek naukowy

Dorobek naukowy Pani dr inż. Edyty Łukowskiej-Chojnackiej obejmuje 20 publikacji z listy filadelfijskiej. Jego uzupełnienie stanowi 16 komunikatów prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Sumaryczny IF wynoszący 49.802 ocenić można jako zadawalający, świadczący o wysokiej randze uprawianej tematyki i dbałości o właściwe prezentowanie swoich własnych osiągnięć. Aktualność uprawianej tematyki badawczej potwierdza stosunkowo znaczna liczba cytowań wynosząca 97 (wg bazy Web of Science) oraz 118 (wg bazy Scopus). Dorobek uzyskany po doktoracie obejmuje 16 publikacji o sumarycznym IF= 38.845.

Dorobek naukowy stanowiący osiągnięcie naukowe obejmuje 11 publikacji z listy filadelfijskiej. W dziewięciu z nich Habilitantka występuje jako Autorka korespondująca. Sumaryczny IF publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

Instytut Chemii Organicznej  
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27  
Tel. 042 636 25 42; [www.p.lodz.pl](http://www.p.lodz.pl)  
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





# Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej  
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

wynosi 27.735; tym samym średnia wartość Impact Factor w przeliczeniu na jedną pracę wynosi 2,5. Wśród nich wyróżniają się dwie publikacje prezentowane w *Eur. J. Med. Chem.* (IF 4.816), dwie prace w *Bioorg. Med. Chem.* (IF=2.930) oraz praca w *Tetrahedron Asymmetry* (IF = 2.115)

W przedstawionym dorobku brak jest publikacji jedno-nazwiskowych. Fakt ten jest jednak w pełni zrozumiały jeśli uwzględnić rozległość i złożoność podjętej tematyki badawczej. Nie ulega wątpliwości bowiem, że jej realizacja możliwa jest wyłącznie poprzez interdyscyplinarne prace prowadzone we współpracujących ze sobą zespołach badawczych skupiających specjalistów z różnych dziedzin nauki. Nie ma jednak problemu w korzystnej ocenie wkładu własnego Habilitantki i Jej samodzielności naukowej w oparciu o analizę merytoryczną dorobku. Dodatkowym potwierdzeniem wiodącej roli Habilitantki są załączone do dokumentacji oświadczenia osób współpracujących, jednoznacznie określające rolę i udziały pozostałych współautorów publikacji.

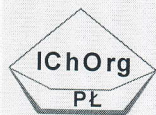
## Osiągnięcie naukowe - rozprawa habilitacyjna

Przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi 41 stronicowe opracowanie uzupełnione kopiami 11 publikacji stanowiących publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego.

Przedmiotem badań są nowe pochodne azotowych związków heterocyklicznych wykazujące aktywność przeciwgrzybiczą, przeciwnowotworową lub antymykobakteryjną. Obiektami badań były pochodne tetrazolu, benzimidazolu, benzotriazolu oraz benzoksazolu. Przeprowadzone badania pozwoliły na poznanie zależności pomiędzy strukturą chemiczną i aktywnością biologiczną zsyntezowanych pochodnych. Ponadto Habilitantka wykazała możliwości wykorzystania katalizy enzymatycznej do otrzymania optycznie czynnych pochodnych tetrazolu, benzimidazolu oraz benzoksazolu. To co istotne, to fakt, że opracowane procedury syntetyczne oparte są na tanich i łatwo dostępnych odczynnikach oraz charakteryzują się szerokim zakresem stosowalności. W opisanych badaniach, Habilitantka zsyntezowała 128 nowych związków, z czego 86 związków wykazuje wysoką aktywność biologiczną.

Habilitantka wykazała, że wykorzystanie trzech komercyjnie dostępnych lipaz: dwóch natywnych pochodzenia bakteryjnego (Amano AK z *Pseudomonas fluorescens* oraz Amano PS z *Pseudomonas cepacia* - aktualnie z *Burkholderia cepacia*) oraz immobilizowanego Novozym SP 435 izolowany z grzybów (*Candida antarctica* frakcja B) pozwoliło na opracowanie warunków enzymatycznego, kinetycznego rozdzielania mieszanin racemicznych alkoholi oraz estrów z ugrupowaniem tetrazolu, w tym pochodnych z podstawnikiem benzoksazolowym oraz *N*-podstawionym benzimidazolem.

Habilitantka posiada również zauważalny wkład w rozwój metod syntezy organicznej. Zoptymalizowała bowiem warunki *N*-alkilowania 4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzimidazolu za pomocą 1-bromo-3-chloropropanu i wykazała charakter ogólny



Instytut Chemii Organicznej  
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27  
Tel. 042 636 25 42; [www.p.lodz.pl](http://www.p.lodz.pl)  
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





procedury, co pozwala na jej szerokie stosowanie we wprowadzaniu fragmentu chloropropylowego do innych azotowych związków heterocyklicznych, czego dowodem są przeprowadzone w tych warunkach reakcje *N*-alkilowania 4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzotriazolu oraz 5-arylotetrazoli). Ponadto opracowała wydajną metodę *S*-alkilowania 2-sulfanylobenzoksazolu oraz 2-sulfanylobenzotiazolu za pomocą 1-bromo-3-chloropropanu w warunkach reakcji przeniesienia międzyfazowego (PTC).

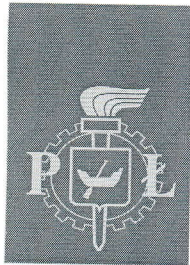
Uzyskane związki testowane były pod kątem ich aktywności przeciwgrzybiczej, co pozwoliło na stwierdzenie że pochodne tetrazolu wykazują wysoką aktywność przeciwgrzybiczą wobec drożdży *C. albicans*. Najbardziej obiecującymi antymikotykami są: octan (+)-1-[5-(2-chlorofenylo)-2*H*-tetrazol-2-ilo]propan-2-olu ((+)-**7d**), 3-(5-fenylo-2*H*-tetrazol-2-ilo)propionian etylu (**9a**), dwie pochodne tetrazolu z ugrupowaniem benzoksazolu: 2-({3-[5-(4-chlorofenylo)-2*H*-tetrazol-2-ylo]propylo}sulfanylo)-1,3-benzoksazol (**16c**) i 2-({3-[5-(2-chlorofenylo)-2*H*-tetrazol-2-ylo]propylo}sulfanylo)-1,3-benzoksazol (**16d**) oraz trzy pochodne tetrazolu z ugrupowaniem pirolidyny: 5-fenylo-2-[3-(2-fenylpirolidyn-1-ylo)propylo]-2*H*-tetrazol (**20aA**), 2-{3-[2-(3-metylfenyl)pirolidyn-1-ylo]propylo}-5-fenylo-2*H*-tetrazol (**20aC**), 5-(4-chlorofenyl)-2-{3-[2-(4-fluorofenyl)pirolidyn-1-ylo]propylo}-2*H*-tetrazol (**20cD**).

Z puli tej wyselekcjonowane zostały związki **9a**, **20aA** oraz **20cD**, które skutecznie hamują infekcje *Candida* spp. u owadów *G. mellonella*, co może stanowić punkt wyjścia do poszukiwania nowych leków przeciwgrzybiczych.

Habilitantka wykazała, że ważnym fragmentem strukturalnym wpływającym na aktywność przeciwgrzybiczą pochodnych 5-arylotetrazolu jest podstawnik 2-chlorofenylowy oraz 4-chlorofenylowy, co powinno być brane pod uwagę przy racjonalnym projektowaniu nowych leków przeciwgrzybiczych.

W ramach prac badawczych otrzymane zostały również nowe alkohole z ugrupowaniem benzoksazolu, które wykazują cztery razy wyższą aktywność antymykobakteryjną względem szczepu *M. avium* niż izoniazyd oraz są tak samo aktywne jak izoniazyd wobec prątków *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. intracellulare* oraz *M. fortuitum*. Najbardziej aktywnymi są (±)-4-(1,3-benzoksazol-2-yl)sulfanylo-butan-2-ol, (±)-4-[(5-bromo-1,3-benzoksazol-2-yl)sulfanylo]butan-2-ol oraz (±)-4-[(5,7-dibromo-1,3-benzoksazol-2-yl)sulfanylo]butan-2-ol.

Habilitantka prowadziła również poszukiwania nowych inhibitorów kinazy białkowej CK2, jako związków interesujących z punktu widzenia ich aktywności przeciwnowotworowej. Stwierdziła, że 4,5,6,7-tetrabromo-2-metylo-1*H*-benzimidazol oraz 4,5,6,7-tetrabromo-1-cyjanometylo-2-metylo-1*H*-benzimidazol wykazują działanie proapoptotyczne, co czyni je interesującymi strukturami wiodącymi w poszukiwaniu nowych chemoterapeutyków onkologicznych. Przeprowadzone badania pozwoliły na poznanie ogólnych zależności wskazujących, że ugrupowanie 5-arylotetrazolowe zwiększa aktywność cytotoksyczną pochodnych



# Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej  
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzimidazolu oraz 4,5,6,7-tetrabromo-2*H*-benzotriazolu względem komórek nowotworowych linii CCRF-CEM oraz MCF-7.

Przedstawione osiągnięcie naukowe bez wątpienia wpisuje się w intensywnie eksplorowany obszar chemii związków zawierających pierścień heterocykliczny z atomem (atomami) azotu. Pochodne te znajdują zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu jednak najczęściej wykorzystywanym jest ich potencjał farmakologiczny. Warto tu dodać, że wśród stosowanych farmaceutyków aż 59% preparatów leczniczych zawiera w swojej strukturze przynajmniej jeden pierścień heterocykliczny z atomem (atomami) azotu.

## **Działalność dydaktyczna i kształcenie kadry oraz osiągnięcia w zakresie popularyzacji nauki**

Za zadawalający uznać należy wkład Habilitantki na rzecz dydaktyki i kształcenia kadry. Obejmuje on udział w opracowaniu rozdziału pt. Podsystem WCh-3 Kadra nauczająca (Działania na rzecz rozwoju i doskonalenia kadry dydaktycznej) w opracowaniu System Zapewnienia Jakości Kształcenia, Podsystem WCh-3, Warszawa, 2010. Jej aktywność dydaktyczną obejmuje również prowadzenie wykładu z „Biotechnologii” oraz licznych laboratoriów: „Biochemia”, „Enzymatologia”, „Metody syntezy chemicznej i biotransformacji”, Technologia Chemiczna” oraz „Pracowni inżynierskiej i magisterskiej”.

Na pozytywną ocenę zasługują również działania zmierzające do kształcenia kadry. Obejmują one promotorstwo 14 prac magisterskich, 13 prac inżynierskich, opiekę nad studentami studiów inżynierskich i magisterskich w charakterze opiekuna naukowego, funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim Konrada Chojnackiego.

Habilitantka prowadziła również zajęcia dla licealistów zainteresowanych studiami na kierunku Biotechnologia, zajęcia finansowane były w ramach Programu Rozwojowego Politechniki Warszawskiej (2009-2014).

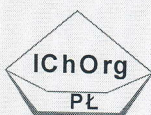
## **Aktywność organizacyjna.**

Habilitantka bierze aktywny udział pracach organizacyjnych macierzystej uczelni. Działania te obejmują pełnienie funkcji pełnomocnika Dziekana ds. Programów Międzynarodowych, przewodniczącego Komisji Dziekańskiej ds. Międzynarodowych Programów Edukacyjnych, przewodniczącego Dyplomowej Komisji Egzaminacyjnej, oraz członka zespołu ds. Systemu Zapewnienia Jakości Kształcenia.

## **Udział w programach naukowych.**

Dr inż. Edyta Łukowska-Chojnacka była wykonawcą w 3 projektach badawczych NCN oraz NCBiR, jednak do tej pory nie kierowała żadnym projektem badawczym. Habilitantka uzyskała również dwuletnie stypendium naukowe „Programu Rozwojowego Politechniki Warszawskiej dla młodych naukowców wyróżniających

Instytut Chemii Organicznej  
90-924 Łódź, ul. Zeromskiego 116, budynek A-27  
Tel. 042 636 25 42; [www.p.lodz.pl](http://www.p.lodz.pl)  
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





# Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej  
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

się w wykonywaniu działalności naukowo-badawczej, konkurs CAS/17/POKL 2011-2012.

## Współpraca naukowa i staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

Habilitantka ściśle współpracuje, o czym świadczą wspólne publikacje, z grupą badawczą dr hab. Moniki Staniszewskiej z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego, dr hab. Jana K. Maurina z Narodowego Instytutu Leków, dr n. med. Głogowską z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc oraz Laboratorium Cytoszkieletu i Biologii Rzęsek Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN.

Habilitantka, jako Doktorantka, odbyła 3 miesięczny staż naukowy na Uniwersytecie Paris-Sud XI we Francji.

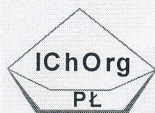
## Podsumowanie

Oceniając załączoną rozprawę habilitacyjną oraz całość dorobku naukowego doktor inżynier Edyty Łukowskiej-Chojnackiej stwierdzam, że wyniki prowadzonych badań stanowią zwartą tematycznie całość, są interesujące i wartościowe z naukowego punktu widzenia, zostały opublikowane w poczytnych czasopismach naukowych co zapewniło im szeroki odbiór mierzony liczbą cytowań. Ich uzupełnienie stanowi zadawalający dorobek naukowy uzyskany w obszarze badawczym nie wchodzącym w skład habilitacji. Stanowią one dowód rozległości zainteresowań badawczych i dobrego przygotowania do prowadzenia samodzielnych prac badawczych. Dorobek zawarty w rozprawie jest wartościowy, merytorycznie spójny i bez wątpliwości wskazuje na znaczący wkład Habilitantki w sferze planowania cyklu badań, realizacji eksperymentów jak i finalnej interpretacji wyników. Potwierdzają to w pełni załączone oświadczenia współautorów publikacji.

Doceniając poziom prac, wyniki uzyskane przez Habilitantkę, ich opublikowanie w prestiżowych czasopismach z chemii i chemii medycznej, jak również jakość komentarza do zbioru przedstawionych publikacji, stwierdzam, że przedłożone mi do oceny dzieło spełnia warunki określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym i wnioskuję do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie dr inż. Edyty Łukowskiej-Chojnackiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

*Kolesińska Beata*

Beata Kolesińska



Instytut Chemii Organicznej  
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27  
Tel. 042 636 25 42; [www.p.lodz.pl](http://www.p.lodz.pl)  
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

