



UNIwersytet
Opolski

WYDZIAŁ CHEMII

ul. Oleska 48, 45-052, Opole
tel. 077 452 71 00
fax 077 452 71 01
chemia@uni.opole.pl
www.chemia.uni.opole.pl

Prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek
e-mail: Piotr.Wieczorek@uni.opole.pl

Opole, 2016-04-12

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani mgr Karoliny Malczewskiej-Jaskóły

zatytułowanej

„Synteza, analiza spektroskopowa oraz ocena aktywności biologicznej nowych pochodnych nikotyny”

Przedmiotem rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Malczewskiej-Jaskóły, wykonanej pod kierunkiem dr hab. Beaty Jasiewicz, prof. UAM, są zagadnienia związane z syntezą nowych pochodnych nikotyny, określeniem ich właściwości fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej.

Nikotyna i jej pochodne jako heterocykliczne związki organiczne zawierające w cząsteczce zasadowy atom azotu zaliczane są do alkaloidów. Klasyfikuje się je na podstawie pochodzenia, np. alkaloidy opium, alkaloidy sporyszu lub na podstawie budowy chemicznej pierścienia heterocyklicznego gdzie wyróżniamy alkaloidy purynowe, sterolowe, chinolinowe, pirolizydynowe, czy alkaloidy pirydynowe i piperydynowe. Alkaloidy wykazują silne działanie biologiczne, najczęściej toksyczne, na organizmy ludzi i zwierząt. Jednakże wiele toksycznych alkaloidów podawanych w odpowiednio małych dawkach może stanowić skuteczne leki na liczne choroby i dolegliwości (np. morfina, kodeina, chinina, winblastyna).

Największe zainteresowanie chemików organików wzbudzają alkaloidy pirydyny i jej pochodnych, co wynika z ich ogromnej użyteczności wynikającej z różnorodnych właściwości biologicznych. Potwierdzeniem tego jest fakt, iż spośród 1500 najczęściej stosowanych w XX wieku leków ponad 10% stanowią związki zawierające w swojej

strukturze pierścienia pirydyny lub piperidyny. Są to między innymi, witaminy (B₃, B₆ i PP), antydepresanty, antyseptyki, środki przeciwnowotworowe, przeciwbólowe, uspokajające i wiele innych. Nie bez znaczenia jest również to, że pirydyna i jej homologi są ważnymi substratami w syntezie organicznej służącymi do otrzymywania wielu leków, pestycydów, barwników, wymienniczy jonowych, inhibitorów korozji, surfaktantów, czy ekstraktantów. Jednym z najbardziej znanych związków zawierającym pierścień pirydynowy jest toksyczny alkaloid tytoniu – nikotyna. Zarówno nikotyna jak i inne alkaloidy z tej grupy oddziałują na receptory nikotynoacetylocholinowe, dlatego też znajdują zastosowanie w leczeniu chorób spowodowanych zaburzeniami funkcji tych receptorów, między innymi choroby Alzheimera, Parkinsona, schizofrenii, zespołu Tourett'a czy depresji. Jednakże ze względu na wysoką toksyczność zarówno nikotyny, jak i innych alkaloidów z tej grupy, ich zastosowanie jest ograniczone. Z tego też powodu ciągle syntezuje się nowe pochodne tych alkaloidów, w tym nikotyny, w celu otrzymania nietoksycznych lecz skutecznych inhibitorów cholinoesterazy jako potencjalnych leków.

Do tej pory zsyntezowano wiele różnorodnych analogów alkaloidów o interesujących właściwościach biologicznych. Również w Pracowni Chemii Związków Heterocyklicznych Wydziału Chemii UAM od lat prowadzone są prace nad syntezą i badaniem właściwości nowych pochodnych alkaloidów, w tym pochodnych nikotyny.

Wobec powyższego, podjęcie przez Panią mgr Karolinę Malczewską-Jaskółę badań dotyczących metod syntezy, ustalenia struktury i badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych nowych pochodnych nikotyny było, zdaniem recenzenta, jak najbardziej uzasadnione zarówno ze względów poznawczych, jak i praktycznych.

Oceniana rozprawa nie została napisana w klasycznym układzie pracy doktorskiej i zgodnie z przepisami opublikowanymi w Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455, art. 13, ust. 2 stanowi spójny tematycznie zbiór 6 artykułów opublikowanych w prestiżowych międzynarodowych czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania (IF), i 2 rozdziałów w monografiach poprzedzony Autoreferatem. Autoreferat to zwięzłe 42 stronicowe omówienie wyników badań zawartych w załączonych publikacjach. W materiałach zamieszczono również oświadczenia określające wkład, rodzaj zadań i zakres prac wykonanych przez współautorów publikacji.

Dostarczone dokumenty, zawierają również krótki życiorys naukowy Doktorantki, w którym oprócz dorobku naukowego wymienione są odbyte staże naukowe. 3 miesięczny staż w Ecole Polytechnique w Palaiseau we Francji, podczas którego zajmowała się badaniem reaktywności tiolaktamu nikotyny i syntezą związków aminocyklopropanowych, 7-miesięczny staż naukowy w Zakładzie Biochemii Produktów Naturalnych Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu, podczas którego brała udział w badaniach wpływu metali ciężkich na zmianę profili metabolitów w roślinach tytoniu. Na uwagę zasługuje fakt, iż przedstawiona w dokumentacji lista publikacji zawiera również 1 publikację z listy filadelfijskiej i 3 rozdziały w monografiach, które nie wchodziły w skład rozprawy doktorskiej. W spisie publikacji podane są również współczynniki oddziaływania publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej, a sumaryczny IF tych publikacji wynosi 12,18. Zdaniem recenzenta dorobek Doktorantki osiągnięty w krótkim przecieży czasie studiów doktoranckich jest znaczący.

Zasadniczym celem badań podjętych w ramach pracy doktorskiej była synteza oraz analiza spektroskopowa nowych pochodnych nikotyny z modyfikacjami w obrębie pierścienia pirolidynowego, a także ocena ich aktywności biologicznej. Modyfikacja ta miała na celu uzyskanie związków o silniejszej aktywności biologicznej, użytecznych do redukcji stresu oksydacyjnego.

W pierwszym etapie badań Pani mgr Karolina Malczewska-Jaskóła zsyntezowała kotyninę, główny metabolit nikotyny o interesujących właściwościach biologicznych, i jej analog siarkowy o kilkadziesiąt razy mniejszej toksyczności od nikotyny, które wykorzystywała jako substraty w reakcjach otrzymywania pochodnych nikotyny. W celu porównania właściwości chalkogenowych pochodnych nikotyny, laktamu, tiolaktamu i selenolaktamu, zsyntezowała selenoktam nikotyny, który otrzymała w reakcji kotyniny z odczynnikiem Woollinsa. Oprócz porównania właściwości spektroskopowych, wykazała, za pomocą analizy RTG, że tioniokotyna i selenolaktam są związkami izostrukturnymi. Natomiast w reakcji Knoevenagela otrzymała, wykorzystując jako substraty kotyninę oraz malonian dimetylu i malononitryl, dwie nowe pochodne enaminowe nikotyny, których czystość określiła za pomocą analizy GC-MS. Natomiast struktury otrzymanych związków określiła na podstawie widm FT-IR, ^{13}C i ^1H NMR oraz MS. Kolejne pochodne nikotyny otrzymała z tiolaktamu nikotyny stosując reakcje *S*-benzylowania, reakcję Kulinkovicha oraz

reakcje Eschenmosera. W reakcji Kulinkovicha otrzymała trzy nowe pochodne nikotyny zawierające z pierścieniami alicyklicznymi wykorzystując chlorki cyklopropylo-, cyklopentylo- i cykloheksylomagnezowe. Natomiast w chemoselektywnej reakcji *S*-benzylowania otrzymała cztery kolejne pochodne nikotyny wykorzystując wybrane alkohole, alkohol benzylowy i jego pochodne podstawione grupą metoksylową. Struktury wszystkich otrzymanych związków potwierdziła na podstawie widm FT-IR, ¹³C i ¹H NMR oraz MS. Przeprowadziła również reakcje sprzęgania tiolaktamu nikotyny ze związkami α -bromokarbonyłowymi w reakcji Eschenmosera, jednak wydajności tych reakcji były niezadowalające. We współpracy z Zakładem Biologii Komórki Wydziału Biologii UAM przeprowadziła badania cytotoksyczności wobec erytrocytów ludzkich i aktywności antyoksydacyjnej otrzymanych nowych pochodnych nikotyny i porównała ich aktywność z aktywnością nikotyny, anabazyny i anabazaminy.

Kolejnym etapem badań była synteza soli nikotyny, selenonikotyny i tionikotyny z kwasami żółciowymi (cholowym, litocholowym i dezoksycholowym) oraz kwasem ferulowym, które scharakteryzowała spektroskopowo. Wykazała, że miejsce protonowania cząsteczki nikotyny zależy od charakteru zasadowego określonego pierścienia alkaloidu. Określiła wpływ alkaloidów nikotynowych na cytotoksyczność kwasów żółciowych oraz wpływ kwasu ferulowego na zmniejszenie toksycznego działania nikotyny. Wreszcie otrzymała kompleksy alkaloidów nikotynowych z kationami cynku i miedzi dla których wykonano struktury krystaliczne potwierdzone obliczeniami teoretycznymi.

Podsumowując Autorka stwierdza, że nowe zsyntezowane nowe pochodne nikotyny nie są toksyczne wobec erytrocytów ludzkich a ich właściwości antyoksydacyjne zależą od struktury i stężenia związku. Natomiast sole alkaloidów nikotynowych z kwasem ferulowym wykazują silniejsze właściwości antyoksydacyjne. Otrzymane sole nikotyny, tiolaktamu i selenolaktamu nikotyny z kwasami żółciowymi powodują obniżenie aktywności hemolitycznej kwasów żółciowych. Ponadto wykazała, że związki kompleksowe tio- i selenolaktamu nikotyny z chlorkiem cynku tworzą polimery koordynacyjne.

Nie mam większych zastrzeżeń dotyczących merytorycznej strony publikacji przedstawionych do oceny jako rozprawa doktorska. Prace te zostały bowiem gruntownie ocenione przed opublikowaniem przez odpowiednich recenzentów, tym bardziej że zostały

opublikowane w czasopismach o wysokiej renomie. Niemniej jednak ma dwie uwagi do dyskusji:

- Dlaczego nie otrzymano i nie określono aktywności biologicznej soli z kwasami żółciowymi innych, zsyntezowanych przez Doktorantkę pochodnych wykazujących interesujące właściwości biologiczne, takich jak na przykład pochodna benzyłowa o wysokiej zdolności do zmiatania wolnych rodników?

- Jakie było uzasadnienie otrzymania i określenie struktury krystalicznej kompleksów nikotyny i anabazyny z jonami cynku i miedzi, związków znanych i szeroko badanych, a nie z którąś z nowych pochodnych nikotyny?

Na podstawie lektury publikacji wchodzących w skład rozprawy przypuszczam, że Doktorantka sprawnie posługuje się językiem angielskim. Na uwagę zasługuje fakt, iż Autoreferat jest bardzo dobrze napisany i zawiera tylko nieliczne drobne błędy literowe, których nie warto nawet wymieniać..

Podsumowując chciałbym stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska reprezentuje wysoki poziom badań i zawiera wiele elementów nowości naukowej. Zakres badań, zawarte w niej wyniki doświadczalne, sposób interpretacji oraz wnioskowania wskazują, że mgr Karolina Malczewska-Jaskóła wykazała umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych i wniosła istotny wkład w rozwój badań nad syntezą interesujących pochodnych nikotyny oraz badaniem ich właściwości fizykochemicznych i biologicznych. Po zapoznaniu się z rozprawą mgr Karoliny Malczewskiej-Jaskóły **stwierdzam, że przedstawiona rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane w *Ustawie o tytule naukowym i stopniach naukowych* rozprawom doktorskim i wnoszę o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Biorąc pod uwagę fakt, że jest to praca nowatorska, dojrzała, będąca dorobkiem przemysłów i systematycznych badań oraz jej wysoki poziom naukowy wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Karoliny Malczewskiej-Jaskóły. Autorka wykazała bowiem, że modyfikacja cząsteczki nikotyny pozwala na otrzymanie związków o silniejszych właściwościach antyoksydacyjnych i mogłyby być wykorzystane do redukcji stresu oksydacyjnego.

