



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 27 marca 2016

Recenzja
pracy doktorskiej Pani mgr Karoliny Malczewskiej-Jaskóły, zatytułowanej
„Synteza, analiza spektroskopowa oraz ocena aktywności biologicznej nowych
pochodnych nikotyny”

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Karoliny Malczewskiej-Jaskóły zrealizowana została w Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, pod kierunkiem naukowym prof. UAM dr hab. Beaty Jasiewicz.

Zarówno wysoka ranga naukowa ośrodka akademickiego, w którym wykonywana była praca, jak i doświadczenie promotora w chemii alkaloidów pozwalają oczekiwać dobrej jakości wyników zaprezentowanych w dysertacji, co istotnie znajduje swe potwierdzenie po bliższym zapoznaniu się z rozprawą.

Dotyczy ona interesujących zagadnień modyfikacji syntetycznych nikotyny, analizie spektroskopowej otrzymanych pochodnych i wstępnej oceny ich aktywności biologicznej. Z uwagi na fakt, że nikotyna wykazuje w organizmie ludzkim bardzo złożoną i wielokierunkową aktywność, w istotny sposób zależną także od stężenia, konstrukcja nowych pochodnych w celu testowania ich aktywności może okazać się nie tylko ciekawym wyzwaniem naukowym, ale też stanowić ona może punkt wyjścia do dalszych badań farmakologicznych.

Recenzowanej rozprawie nadany został kształt nieco odmienny od zwyczajowo stosowanych, albowiem jest ona w zasadzie zbiorem publikacji z tematyki doktoratu, poprzedzonym krótkim komentarzem i w związku z tym posiada pewne cechy prezentacji dorobku habilitacyjnego. Nie podejmując dyskusji o wadach i zaletach klasycznego układu treści i tego, wykorzystanego przez Doktorantkę, stwierdzić mogę jedynie, że wariant „klasyczny” pozwala zwykle na szerszy opis dokonań kandydata, uwzględniając także szereg eksperymentów nie do końca satysfakcjonujących, lecz ilustrujących swoiste zmaganie się

autora z trudnym nierzadko tematem. Warto mieć przy tym na uwadze, że w materiale publikowanym, zwłaszcza w dobrych periodykach, takie rezultaty są zwykle pomijane.

Pozostawiając jednak te kwestie formalne stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Malczewskiej-Jasóły obejmuje pełne teksty sześciu publikacji oryginalnych zamieszczonych w niezłych periodykach z zakresu ogólnej chemii organicznej (*Polyhedron*), jak i bioorganicznej (*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *Chemo-Biological Interactions*). Dwie prace koncentrują się na zagadnieniach spektroskopowych (*Spectrochimica Acta*, *Acta Chimica Slovenica*). W materiałach dołączonych do dysertacji znajdują się także precyzyjne oświadczenia współautorów publikacji, co wydaje się być wysoce pomocne przy ocenie indywidualnego wkładu Doktoranta. Listy opublikowanych dokonań Autorki uzupełniają dwa rozdziały w monografiach (*Nauka i Przemysł*) i kilka prac z tematyki niezwiązanej z doktoratem.

Pod względem ilościowym jest to zatem dorobek obfity, pozytywnie świadczący o pracowitości i produktywności Doktorantki.

Motywnym przewodnim, spinającym całość dokonań są studia nad transformacjami syntetycznymi naturalnej nikotyny i analiza fizykochemiczna wzbogacona o wstępną ocenę aktywności biologicznej niektórych otrzymanych pochodnych. Zostało to zgrabnie zarysowane w lapidarnym Wstępie, który poprzedza kilkustronicowy jedynie (7 stron) Przegląd Literatury. Omówiono w nim istotne transformacje układu nikotyny, poczynając od fundamentalnych prac Cziczibabina i Kirsanova. Szczęśliwie, znaczące miejsce w Przeglądzie znalazły też prace nowsze, w tym istotne kontrybucje Cominsa, a także Ondaha i Kema, dowodzące możliwości znaczącej zmiany struktury macierzystej alkaloidu, umożliwiającej jego ciekawe modyfikacje do struktur wielocyklicznych. Niewątpliwie zatem, w odniesieniu do układu nikotyny Przegląd stanowi wyczerpujące omówienie tematu, aczkolwiek zdaniem recenzenta, włączenie do opisu bogactwa innych alkaloidów *Nicotiana* wraz z ich wieloraką i złożoną aktywnością biologiczną, w znaczący sposób wzbogaciło by tę część rozprawy.

Kolejny rozdział, poświęcony omówieniu wyników badań własnych Autorki, zamieszczono na 33 stronach. Zgodnie z oczekiwaniem, rozpoczyna go dyskusja dotycząca syntezy znanego metabolitu nikotyny – kotyniny, a także jej analogu siarkowego i selenowego. Szczególnie synteza tego ostatniego związku jest indywidualną kontrybucją Doktorantki, bowiem jego elegancka synteza z kotyniny przy użyciu reagenta Woolinsa (selenowego analogu odczynnika Lawesson) stanowi ciekawe rozszerzenie chemii tych układów. Bardzo wiele wysiłku poświęcono następnie porównaniu właściwości

spektroskopowych i strukturalnych w serii pochodnych kotynina-tiokotynina-selenokotynina, przy czym mnogość danych przytoczonych w opisie zaciemnia nieco istotę zagadnienia, albowiem zmiana atomu tlenowca w serii pochodnych nie była związana z dramatyczną zmianą jakichkolwiek parametrów strukturalnych molekuly. Niewątpliwie jednak niezaprzeczalnym faktem pozostaje udana synteza selenokotyniny i jej pełna charakterystyka spektroskopowo-strukturalna. Co prawda, rozszerzenie badań o dyskusję nad różnicami (niewielkimi) widm FT-IR selenokotyniny i obliczonymi teoretycznie nie wydają się wносить wiele nowego do wiedzy chemicznej o tym związku.

Bardzo interesująca wydaje się być natomiast część pracy poświęcona syntezie nowych pochodnych w wyniku stosowania reakcji Knoevenagla w przypadku kotyniny i symetrycznych pochodnych kwasu malonowego. Wysoko oceniam także udane próby stosowania tzw. reakcji Kulinkovicha w stosunku do tiokotyniny i odczynników Grignarda w obecności związków tytanu, a w tym szczególnie syntezę i charakterystykę nowych pochodnych *S*-benzylowych. Warto też odnotować próby wykorzystania reakcji Eschenmosera tiolaktamów z bromostrami, aczkolwiek pewien niedosyt budzi lapidarna dyskusja rezultatów. Wartość wyników zaprezentowanych w pracy dopełniają rezultaty prób transformacji cząsteczki anabazyny, innego ważnego alkaloidu *Nicotianae*, aczkolwiek wnikliwość studiów strukturalnych znów była daleko mniejsza niż w przypadku omawianych wcześniej pochodnych.

Wiele z otrzymanych nowych związków poddała następnie Doktorantka wstępnym badaniom aktywności biologicznej, obejmującym właściwości chelatujące, antyoksydacyjne i cytotoksyczne. Badaniom poddano też różne rodzaje kompleksów tworzonych przez otrzymane związki, w tym szereg pochodnych addycyjnych typu soli z kwasem ferulowym i kwasami cholowymi (żółciowymi). W przypadku kompleksów niektórych alkaloidów z jonami cynku dyskusję wzbogacano o wyniki strukturalnej analizy rentgenowskiej, co znacznie podnosi rangę merytoryczną dysertacji.

Z powyższego krótkiego zestawienia wyników zaprezentowanych w rozprawie można stwierdzić, iż przedłożona do oceny praca stanowi obszerne, spełnione i kompletne dzieło naukowe, obejmujące istotny obszar syntezy organicznej, zrealizowane spójnie z założonym celem i zaprezentowane na wysokim poziomie merytorycznym, potwierdzonym faktem publikacji większości wyników w niezłych czasopismach. Rozprawa, jak to już zostało powiedziane, zawiera dużą liczbę różnorodnych wyników eksperymentalnych, i chociaż dobór wątków badawczych może sprawiać wrażenie nieco chaotycznego i chociaż akcenty w ich opisie nie są rozłożone równomiernie (niektóre z otrzymanych pochodnych

charakteryzowane są aż nazbyt drobiazgowo, przy lapidarnym potraktowaniu innych kwestii), to jednak sumaryczna waga i wartość nowego materiału jest na tyle znacząca, że z powodzeniem stanowić może podstawę do procedury doktorskiej.

Pozytywnie oceniam także szatę edytorską pracy i nie mam uwag co do poprawności opisu i kwestii językowych.

Stwierdzam zatem, że w mojej opinii dysertacja spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem składam do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu wniosek o dopuszczenie rozprawy Pani mgr Karoliny Malczewskiej-Jaskóły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Czarnocki