

Prof. dr hab. Henryk Koroniak
Wydział Chemii
Uniwersytet Adama Mickiewicza
Poznań

RECENZJA
PRACY DOKTORSKIEJ MGR DAGMARY BARANIAK
„SYNTEZA KONIUGATÓW NUKLEOZYDÓW Z ALKALOIDAMI
KORY CHINOWEJ Z ZASTOSOWANIEM METOD CHEMII „CLICK”

Z dużym zainteresowaniem podjąłem się wykonania recenzji pracy doktorskiej wykonanej w grupie badawczej Pana Profesora Lecha Celewicza, dotyczącej syntezy analogów nukleozydowych sprzężonych z blokami alkaloidowymi. Autorka, Pani mgr Dagmara Baraniak przedstawiła pracę doktorską zatytułowaną „Synteza koniugatów nukleozydów z alkaloidami kory chinowej z zastosowaniem metod chemii „click”. Praca ta umiejscowiona jest w tematyce Promotora i dotyczy szeroko pojętej chemii nukleozydów, a zwłaszcza poszukiwań takich ich modyfikacji, które wykazują aktywność biologiczną. To kolejny krok w metodycznie prowadzonych badaniach dotyczących syntezy wspomnianych powyżej klas związków. Nie ukrywam, że recenzowanie tej pracy stanowiło bardzo interesującą i stymulującą lekturę.

Jak wspomniałem i jak to przedstawiono w rozprawie, cel pracy mieści się w nurcie badań dotyczących poszukiwań nowych potencjalnych leków, bardzo często mimetyków związków pochodzenia naturalnego, wykazujących precyzyjnie zdefiniowaną aktywność biologiczną. W tym konkretnym przypadku, celem nadrzędnym pracy była synteza analogów nukleotydu, w tym także fluorowanych, zawierających grupę azydkową (w szczególności AZT i jej izomerycznych pochodnych) z fragmentem alkaloidowym, głównie pochodnymi chininy. Jako metodę łączenia tych bloków budulcowych, Autorka wybrała bardzo modną ostatnio w syntezie, a jednocześnie wyjątkowo skuteczną metodę „*click chemistry*”. Tak postawione zadanie jest oczywistym wyzwaniem intelektualnym, zwłaszcza wtedy, gdy celem badań jest otrzymanie związków, które z dużym prawdopodobieństwem wykażą aktywność biologiczną. Wynika to chociażby z faktu, że w obrębie jednej cząsteczki połączono co najmniej trzy fragmenty strukturalne (farmakofory, jak je nazywa Autorka) z których każdy

wykazuje udokumentowaną aktywność. Precyzyjniej są to (i) fragment zasady pirymidynowej lub purynowej i jej modyfikacje m.in. fluorem, modyfikowany, (ii) fragment cukrowy rybozy oraz (iii) dodatkowy element jakim jest fragment alkaloidowy pochodnych chininy.

Praca doktorska mgr Dagmary Baraniak zbudowana jest w sposób, który nazwałbym klasycznym, to znaczy ma wyodrębnioną obszerną część literaturową, szeroką dyskusję uzyskanych wyników (ta część pracy obejmuje około 30 procent objętości), opis wykonanych prac doświadczalnych (bardzo precyzyjnie sporządzony raport z przeprowadzonych prac doświadczalnych) oraz spis odnośników literaturowych (obejmujący 237 pozycje). Jak wspomniałem Część literaturowa jest stosunkowo mocno rozbudowana i mimo iż stanowi przegląd dokonań innych badaczy w zakresie ogólnie pojętej syntezy nukleozydów dotyczących przede wszystkim AZT, ale i innych azydkowych pochodnych nukleozydów, obejmuje także omówienie metod fosforylacji nukleozydów, ich aktywności biologicznej a na końcu to, co było dla wykonania pracy najistotniejsze, czyli omówienie metod „*click chemistry*” zaproponowanej przez Sharplessa z późniejszymi modyfikacjami innych badaczy. Bardzo wysoko oceniam ten fragment pracy i uważam, że po odpowiednich zabiegach redakcyjnych ta część mogłaby być materiałem do napisania ciekawej monografii w tej obszarze. W pracy określono precyzyjnie Cel badań, a całość kończy kilkustronicowe Podsumowanie.

Merytorycznie, prócz podstawowych wiadomości dotyczących syntezy AZT i jej izomerycznych analogów, chemii alkaloidów, w *Części literaturowej* Autorka krótko omawia zagadnienia związane z badaniami aktywności biologicznej, które były wykonywane w innym laboratorium. Przegląd metod syntezy połączeń, którymi zainteresowana jest Autorka jest wyczerpujący i niekiedy bardzo szczegółowy. Jednoznacznie stwierdzam, że część literaturowa jest przygotowana bardzo kompetentnie.

Założone cele pracy zostały osiągnięte, co oznacza, że wykonano zaplanowane syntezy szeregu pochodnych modyfikowanych nukleozydów (obliczyłem, że Autorka poddała badaniom biologicznym około 40 związków, w tym zarówno proste modyfikowane zasady pirymidynowe jak i nukleozydy, dalej ich fosforylowane analogi, a wreszcie addukty „*click*” z alkaloidami kory chinowej. Jak się wydaje najważniejszym elementem weryfikującym merytoryczny sens poszukiwań były badania aktywności cytostatycznej.

Autorka otrzymała jak już wspomniałem około 40 połączeń, w kilku seriach różniących się strukturalnie. Bazą były pochodne 3'-AZT, 5'-AZT, 5-fluoro-3'-azydo-2',3'-dideoksyurydyny, 2-azydoadenozyny, oraz jej metylowany analog 2-azydo-N⁶-metyloadenozyny. Wszystkie to związki, posiadające ugrupowanie azydkowe spełniały w połowie warunków reakcji „click”; były jednym z substratów 1,3-dipolarnej addycji do alkinu. O ten fragment strukturalny, czyli terminalną grupę alkinową zmodyfikowany był fragment alkaloidowy, pochodna chininy. Nie będę streszczał dalej przeprowadzonych badań, ale zarówno dyskusja wyników jak i dalej opis przeprowadzonych doświadczeń, dowodzą kompetencji i rzetelności wykonanej pracy.

Na koniec chciałbym przedstawić kilka uwag, które nie mają wpływu na moją pozytywną ocenę pracy, jednakże obowiązek recenzowania nakazuje je wspomnieć. Lektura pracy doktorskiej Pani mgr Dagmary Baraniak nie jest rzeczą łatwą. Napisana jest bardzo precyzyjnie, a jednocześnie bardzo lakonicznie, bez zbytnich komentarzy, które moim zdaniem mogłyby pracę wzbogacić. Doceniam ogromną pracę włożoną w przygotowanie rozprawy. Myślę, że dopiero teraz będzie pora na wzbogacenie dorobku i przygotowanie kilku publikacji dotyczących zarówno zagadnień syntetycznych, jak i wniosków związanych z badaniami aktywności biologicznej, które *de facto* stanowi bardzo interesujące podsumowanie i potwierdzenie zasadności prowadzonych badań. Chciałbym podkreślić, że za najważniejsze dokonanie Doktorantki uważam otrzymanie koniugatu 5-fluoro-3'-azydo-2-deoksytymidyny z 10,11-didehydrochininą, która wykazuje kilkakrotnie wyższą aktywność cytotoksyczną niż stosowany w terapii 5-fluorouracyl. Chciałbym sugerować Autorce, a przede wszystkim Promotorowi rozważenie opatentowania serii tych związków jako potencjalnych leków.

Przypuszczam, że Autorce zabrakło chyba nieco czasu i cierpliwości do jeszcze jednej, finalnej korekty pracy. Merytorycznie nie znalazłem błędów, jednak w tak obszernej pracy (275 stron + załącznik) trudno nie popełnić drobnych pomyłek lub wtrąceń wziętych z żargonu laboratoryjnego. Nie wydaje się, aby warto wymieniać tego typu niedociągnięcia. Zauważyłem drobne przeliterowania i błędy stylistyczne, o czym dalej nie warto pisać. W tekście sporo żargonu laboratoryjnego (przykłady przedstawiłem Autorce niezależnie od niniejszej recenzji)

Bardzo wysoko oceniam natomiast przedstawienie wyników własnych i ich opis w części doświadczalnej. Załączone dane wsparte m.in. chromatogramami TLC oraz kompletną bazą danych analitycznych potwierdzają rzetelne przygotowanie manualne i doświadczenie do pracy w zawodzie chemika specjalizującego się w syntezie organicznej. Muszę stwierdzić, że tak starannie opracowanej *Części eksperymentalnej* (byłoby lepiej po polsku nazwać ją *Częścią doświadczalną*) jeszcze nie opiniowałem. Jeśli ktokolwiek chciałby powtórzyć doświadczenia przeprowadzone przez Doktorantkę, nie będzie miał w tym zakresie żadnego kłopotu. Zarówno opis badań jak i dokumentacja analityczna (opisy widm, etc.) są wykonane z największą starannością.

Z formalnego obowiązku należy zaznaczyć, że wyniki badań ukazały się jak dotychczas drukiem w postaci jednej publikacji i 5 komunikatów konferencyjnych. Oznacza to, że dokonania Doktorantki były już weryfikowane.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Dąmmary Baraniak spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. Nr 65, poz.595 z 16 kwietnia 2003) „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” i wnioskuje do Rady Wydziału Chemii UAM o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Baraniak', written in a cursive style.

Poznań, 15 marca 2012 roku