

Prof. dr hab. Henryk Koroniak
Wydział Chemii
Uniwersytet Adama Mickiewicza
w Poznaniu

RECENZJA
PRACY DOKTORSKIEJ MGR ANNY CZARNECKIEJ
„SYNTEZA ANALOGÓW 5'-FOSFORANÓW NUKLEOZYDÓW, ZAWIERAJĄCYCH UKŁAD
1,2,3-TRIAZOLOWY W CZĘŚCI FOSFORANOWO-CUKOROWEJ Z ZASTOSOWANIEM CHEMII *CLICK*”

Praca doktorska Pani mgr Anny Czarneckiej powstała w grupie badawczej profesora Lecha Celewicz, Pracowni Chemii Nukleozydów i Nukleotydów na Wydziale Chemii UAM. Dotyczy ona bezpośrednio tematyki, którą Promotor interesuje się od wielu lat. Dotyczy ona syntezy pochodnych/analogów nukleozydów i nukleotydów, które jako takie wykazują istotną i wykorzystywaną w terapii aktywność biologiczną. W tym konkretnym przypadku, projekt badawczy dotyczył stworzenia (czytaj: zsyntezowania) hybryd (w doktoracie : koniugatów) zbudowanych z dwóch, a właściwie nawet trzech fragmentów o potencjalnej aktywności biologicznej. Pierwszym z nich był oczywiście dominujący człon nukleozydowy, drugim fragment alkaloidowy, a jako trzeci traktowałbym tytułowy układ 1,2,3-triazolowy jako swoisty „analog” grypy fosforanowej. Pomysł badawczy jako taki jest bardzo ciekawy i należałoby oczekiwać, że taka kompozycja czynnych biologicznie układów w sumie doprowadzi do synergizmu ich właściwości.

Praca jest zbudowana w sposób klasyczny, wzbogacony o aktualne wymogi stawiane pracom doktorskim. Kilkustronicowy ABSTRACT w języku angielskim poprzedza WSTĘP i CZĘŚĆ LITERATUROWĄ. Ta część pracy stanowi około 40 % objętości całej dysertacji. CZĘŚĆ LITERATUROWA jest przedstawiona w sposób bardzo kompetentny i dotyczy wszystkich zagadnień z którymi Doktorantka musiała się spotkać w czasie wykonywania pracy. Są to podrozdziały dotyczące syntez komponentów w syntezie *click*, a więc pochodnych nukleozydów zawierających grupę azydkową bądź propargilową. Dalej Doktorantka omawia metody fosforylacji, czyli wprowadzenia do nukleozydu grupy fosforanowej. Bardzo ciekawe są omówienia dotyczące projektowania badań dotyczących syntezy nowych analogów jako związków antywirusowych/antynowotworowych. Ten obszerny dział kończą dwa podrozdziały dotyczące alkaloidów kory chinowej (drugi z komponentów wykorzystywany w planowanej syntezie) oraz omówienie procedur chemii *click* zarówno w podstawowej wersji Huisgena jak i jej późniejsze modyfikacje. Kolejne 40% objętości to CEL PRACY oraz bardzo szczegółowa DYSKUSJA WYNIKÓW. Streszczenie tego fragmentu nie miałoby sensu, gdyż

Autorka omawia po kolei realizowane zadania syntetyczne, zaczynając od syntez kolejnych bloków budulcowych do planowanej syntezy koniugatów, poprzez ich uzyskiwanie na drodze 2,3-dipolarnej addycji prowadzącej do powstania fragmentu 1,2,3-triazolowego (chemia *click*), a następnie badania aktywności cytotoksycznej.

Część doświadczalna pracy, czyli CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA uzupełniona PODSUMOWANIEM oraz SPISEM CYTOWANEJ LITERATURY to brakujące do całości około 20 % objętości dysertacji. Nie mam najmniejszych wątpliwości, że powtórzenie doświadczeń wykonanych przez doktorantkę przez nawet początkującego badacza zakończy się w każdym przypadku powodzeniem. W tym przekonaniu utwierdza mnie niezwykłą staranność i rzetelność przedstawionych procedur, jak i przedstawione dane spektroskopowe, analityczne, pomówienie analiz (np. szkice analiz TLC). Rozprawę zamyka opis aktywności naukowej Doktorantki, to znaczy spis prac opublikowanych i wystąpień na konferencjach naukowych.

Oceniając merytoryczne dokonania Doktorantki, uważam jednoznacznie że spełniła Ona merytoryczne wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Praca jest efektem kilkuletniej pracy w zakresie zaawansowanej syntezy organicznej, udokumentowanej sukcesami, jak i porażkami w zakresie niektórych syntez, których powtórzenie chociażby opisu literaturowego okazywało się niemożliwe (np. procedura Priesbego dotycząca syntezy 5'-jodotymidyny). Doktorantka potrafiła wtedy wykazać, że możliwe jest znalezienie drogi alternatywnej i uzyskać zaplanowany związek. Tego typu „niespodzianki” zdarzają się w syntezie chemicznej dość często, ale ich pokonanie świadczy o sporym doświadczeniu i umiejętności modyfikowania procedur, warunków reakcji, itp. Przypominając, że synteza analogów nukleozydowych zawierających odpowiednie grupy funkcyjne (w tym przypadku przede wszystkim grup azydkowych i propargilowych w ściśle założonej pozycji, co oznacza dbałość o aspekty stereochemiczne, regiochemiczne itp.) nie jest ani rutynowa ani trywialna, tę cechę, czyli umiejętność podjęcia wyzwań syntetycznych w zaawansowanej syntezie organicznej, niewątpliwie Doktorantka posiada. Dodałbym do tego, że stosowany warsztat analityczny, umiejętność ustalania struktury na bazie metod spektroskopowych potwierdza moją wysoką ocenę pracy. Ostatnim elementem mojej oceny jest dostrzeżenie ogromnego nakładu czasu i pracy dla przeprowadzenia opisanych syntez i doświadczeń.

Kilka uwag: niekiedy Doktorantka stara się „wyemitować” swoją rozległą wiedzę syntetyka-organika w sposób nawet zbyt efektywny. Przykładem jest propozycja mechanizmu odblokowania grupy dimetoksytrytylowej (str. 153, schemat 100). Siła napędzającą (ang. *driving force*) usunięcia tej grupy ochronnej w warunkach kwasowych jest powstanie bardzo trwałego termodynamicznie karbokationu. Oznacza to, że po przyłączeniu protonu do atomu tlenu, nastąpi rozerwanie wiązania

C-O z utworzeniem karbokationu dimetoksytrytylowego. Strzałki ukazujące przemieszczanie elektronów na Schemacie 100 pokazują stabilizację tego karbokationu (poprzez struktury rezonansowe). Tak więc na jednym schemacie mamy narysowane dwa: odszczepienie karbokationu dimetoksytrytylowego, oraz jego stabilizację rezonansową.

Uzyskane połączenia zostały poddane badaniom na aktywność biologiczną, wykazując umiarkowaną lub znikomą aktywność. Myślę, że wyniki są nieco inne od oczekiwanych przez Doktorantkę, a skłaniają jedynie do refleksji że Matka Natura jednak wie wszystko lepiej od nas....

W pracy zauważyłem nieco przeliterowań, pomyłek, drobnych uchybień stylistycznych, które czasami mogą razić czytającego, ale są to najczęściej konsekwencje używanego na co dzień żargonu laboratoryjnego i skrótów myślowych używanych w laboratorium. Moim zdaniem nie umniejsza to merytorycznej wartości pracy.

W moim przekonaniu jest oczywiste, że bardzo rzetelnie i dobrze wykonana praca syntetyczna, powinna zostać możliwie szybko opublikowana. Aktywność naukowa Doktorantki udokumentowana jest kilkunastoma wystąpieniami na konferencjach naukowych, natomiast jedynie niewielka część wyników została dotychczas opublikowana w renomowanych czasopiśmie, na co niewątpliwie zasługują. Dodatkowo uważam, że warto również część literaturową wykorzystać jako materiał przeglądowy stanowiący opis stanu wiedzy w tematyce która była przedmiotem zainteresowania Doktorantki. Innymi słowy Mówiąc namawiam Doktorantkę do rozważenia przygotowania publikacji przeglądowej z tego zakresu.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Anny Czarneckiej spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 roku (Dz.U.Nr65 poz.595 z późniejszymi zmianami) „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki” i wnioskuje do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 7 stycznia 2013 r.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Czarnecki', is written in the bottom right corner of the page.