



Professor Jacek W. Morzycki

ul. Ciołkowskiego 1K, 15-245 Białystok, Poland ☎ (85) 738 82 60, fax: 745 75 81, e-mail: morzycki@uwb.edu.pl

Białystok, 23.07.2015

Ocena rozprawy habilitacyjnej oraz dorobku naukowego dr Anny K. Przybył

Dane ogólne

Dr Anna K. Przybył jest absolwentką Wydziału Chemii UAM w Poznaniu, który ukończyła w 1992 roku uzyskując tytuł zawodowy magistra. Po ukończeniu studiów została zatrudniona w macierzystej uczelni na stanowisku asystenta. Pracę doktorską zatytułowaną „Stereochemia alkaloidów chinolizydynowych występujących w śladowych ilościach w nasionach *Lupinus albus* i *Lupinus angustifolius* wykonywała pod kierunkiem prof. dr hab. Walerii Wysockiej. Po obronie tej pracy awansowała na stanowisko adiunkta i wyjechała na dwuletni staż naukowy, który odbyła w zespole dr. Kennera C. Rice’a (NIH, Bethesda, MD, USA). Dr Przybył jest autorką ogółem 46 publikacji, w tym 24 z listy filadelfijskiej. Sumaryczny IF tych prac wynosi ok. 55, co daje średni IF na pracę prawie 2.3. Prace te były cytowane 134 razy, a index Hirscha autorki wynosi 8.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego

Rozprawę habilitacyjną dr Anny K. Przybył stanowi cykl publikacji zatytułowany „Motyw cytyzyny w semisyntezie i analizie spektroskopowej alkaloidów chinolizydynowych”. Publikacje te (w sumie 11 prac) ukazały się w latach 2004-2014 w dobrych czasopismach chemicznych (3 w *Rapid Commun. Mass Spectrom*, 2 w *Tetrahedron* i po jednej w *Chem. Phys.*, *J. Mol. Struct.*, *Mendeleev Commun.*, *J. Chem. Theory Comput.*, *Spectrochim. Acta Part A* i *J. Inorg. Biochem.*). Sumaryczny impact factor tych prac wynosi około 30. Wkład dr Przybył w powstanie tych publikacji jest znaczący i wynosi, jak sama deklaruje, od 25% do 90% (średnio 73%). W dziewięciu publikacjach habilitantka jest autorem do korespondencji, wykonawcą większości eksperymentów i twórcą koncepcji pracy. W pozostałych dwóch pracach, które mają charakter teoretyczny, udział habilitantki był mniejszy i sprowadzał się do wykonania pomiarów spektroskopowych badanych związków.

We wprowadzeniu do rozprawy habilitacyjnej dr Przybył prezentuje alkaloidy chinolizydynowe, zwane również alkaloidami łubinu, które są obiektem Jej badań. Niestety, wzory **2a** i **2b** oraz **3a** i **3b**, które zdaniem autorki przedstawiają wzory enancjomerów, odpowiednio sparteiny i lupaniny, nie są narysowane

poprawnie. Enancjomery różnią się konfiguracją na wszystkich centrach stereogenicznych, a nie tylko konfiguracją mostka metylenowego. Związki **2b** i **3b** nie są zatem enancjomerami (-)-sparteiny (**2a**) i (+)-lupaniny (**3a**), lecz ich diastereoizomerami. W dalszym ciągu autoreferatu dr Przybył omawia wyniki przeprowadzonych przez siebie wielokierunkowych badań alkaloidów chinolizydynowych, a zwłaszcza cytyzyny, która wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów nikotynowo-acetylocholinowych i jest używana jako substytut nikotyny w łagodzeniu objawów głodu nikotynowego. Jest też stosowana w leczeniu chorób neurologicznych. Habilitantka interesowała się różnymi aspektami badań alkaloidów chinolizydynowych, takimi jak ich synteza, badania strukturalne, aktywność biologiczna, właściwości spektroskopowe (zwłaszcza spektrometria mas) oraz zastosowanie jako chiralne zasady czy ligandy. Aspekt syntetyczny jest bardzo ważny, gdyż wykorzystywana w syntezie enancjoselektywnej (-)-sparteina stała się ostatnio odczynnikiem deficytowym. Habilitantka opracowała prostą i wysokowydajną metodę otrzymywania optycznie czystych enancjomerów lupaniny przez rozdział racemicznej lupaniny wyekstrahowanej z nasion łubinu białego. Do rozdziału enancjomerycznego wykorzystwała pochodną kwasu winowego, a czystą (-)-lupaninę przekształciła w (+)-sparteinę na drodze redukcji LiAlH_4 . Habilitantka prowadziła też syntezę parcjale pochodnych alkaloidów chinolizydynowych, m.in. udało się Jej opracować dwuetapową metodę dehydrogenacji lupaniny. Pochodne cytyzyny i sparteiny wykazują ciekawe właściwości dynamiczne wynikające z ich giętkiej struktury. Dr Przybył badała preferencje konformacyjne tych układów zarówno metodami obliczeniowymi jak i spektroskopowymi. Wykonała symulację widm NMR w serii nienasyconych pochodnych karbonylowych i uzyskała zadowalającą zgodność obliczonych przesunięć chemicznych grup karbonylowych z wartościami odczytanymi z widm ^{13}C NMR tych związków. W układzie cytyzyny pierścienie A i B są sztywne, natomiast pierścień C może przyjmować konformację krzesła (preferowana) lub łódki. Ponadto atom wodoru przy azocie w pierścieniu C może być w położeniu ekwatorialnym lub aksjalnym. Habilitantka otrzymała serię pochodnych alkilowych i acyloowych cytyzyny. W tych ostatnich obserwuje się dodatkowo równowagę między konformerami *cis* i *trans*. Dr Przybył badała te równowagi za pomocą dwuwymiarowych widm NMR. Analiza widm wykonanych w różnych temperaturach pozwoliła obliczyć energie swobodne aktywacji ΔG przekształceń między konformerami *cis* i *trans* w różnych pochodnych. W badaniu pochodnych cytyzyny wykorzystywano też metodę dyfrakcji promieni Rentgena, m.in. w odniesieniu do pochodnych *N*-acylocytyzyny podstawionych w pozycjach 3 lub 5 atomem bromu lub jodu, które przypuszczalnie wykazują zwiększone powinowactwo do biologicznego receptora.

Inny nurt badań habilitantki dotyczy protonowania pochodnych cytyzyny i jej wykorzystanie w charakterze ligandu metali takich jak Cu^{2+} i Zn^{2+} . Okazało się, że w roztworze kationy *N*-acylocytyzyn występują w postaci dwóch form tautomerycznych, z protonowanym laktamowym lub amidowym atomem tlenu, pozostających w równowadze. W ciele stałym natomiast preferowana jest ta pierwsza forma. Również w przypadku kompleksowania badanych metali dwuwartościowych laktamowy atom tlenu

wykazuje większą zdolność koordynacyjną. W badaniach prowadzonych przez dr Przybył szeroko stosowana jest spektrometria mas. W rozpatrywanym przypadku pozwoliła ona potwierdzić tworzenie się kompleksów metalu z acylocytyzyną w stosunku 1:1 oraz 2:1. W ramach prowadzonych prac badawczych przeanalizowano drogi fragmentacji cytyzyny i jej pochodnych po wzbudzeniu elektronowym (EI). W serii *N*-nitrobenzylowych pochodnych cytyzyny stwierdzono nietypową fragmentację z przewagą rozpadu z odszczepieniem rodnika hydroksylowego zamiast typowego oderwania grupy NO lub NO₂. Z kolei w serii *N*-acylocytyzyn podstawionych halogenem w pierścieniu A ustalono regułę umożliwiającą rozróżnienie pochodnych na podstawie intensywności sygnału jonu fragmentacyjnego M⁺-X⁻. Modelowe alkaloidy chinolizydynowe otrzymane przez dr Przybył posłużyły współpracującym z Nią badaczom belgijskim do przetestowania statystycznej metody walidacji oznaczeń konfiguracji absolutnej i oceny stopnia podobieństwa obliczonych i zmierzonych widm oscylacyjnego dichroizmu kołowego tych związków. Opracowany algorytm można również stosować do walidacji obliczeń w innych metodach chiralooptycznych (np. ECD i ROA). Pochodne lupaniny i cytyzyny zostały też zastosowane jako związki modelowe do konstruowania i modyfikowania matrycy molekularnej receptora smaku gorzkiego.

W moim przekonaniu największym osiągnięciem habilitantki jest opracowanie metody pozyskiwania alkaloidów chinolizydynowych ze źródeł naturalnych w postaci enancjomerycznie czystej. Nabyta przez lata praktyki umiejętność pracy z tymi związkami pozwoliła dr Przybył na przeprowadzenie syntez parcjalnych wielu optycznie czynnych chinolizydyd, zwłaszcza pochodnych cytyzyny. Na wysoką ocenę zasługują również badania konformacyjne tych pochodnych przy wykorzystaniu różnych metod spektroskopowych. Na podstawie autoreferatu można wyrobić sobie opinię, że habilitantka ma dobre rozeznanie w nowoczesnej chemii organicznej i predyspozycje do samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Ponadto posiada zdolność do nawiązywania współpracy naukowej z innymi ośrodkami badawczymi, zarówno w kraju jak i za granicą. Wszystkie odbyte przez Nią staże zagraniczne (w USA, Meksyku i Japonii) przyniosły w efekcie publikacje naukowe w dobrych czasopismach. Posiadaną przez siebie biblioteką alkaloidów chinolizydynowych potrafiła zainteresować i zachęcić do współpracy w określonym obszarze badań kolegów z lokalnych placówek badawczych (Uniwersytet Ekonomiczny, Uniwersytet Przyrodniczy) i z innych krajów (Włochy, Belgia, Norwegia).

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska

W obszarze działalności dydaktycznej habilitantka wykonuje nie tylko ustawowe pensum, ale również prowadzi zajęcia (wykłady, laboratoria, proseminaria) dla obcokrajowców. Na uwagę zasługuje współautorstwo kilku skryptów na temat *Chemii Alkaloidów*, *Chemii Produktów Naturalnych* i *Związków Pochodzenia Naturalnego w Chemii Medycznej*. Dr Przybył opiekowała się wieloma pracami magisterskimi i licencjackimi. Dr Przybył regularnie podwyższa swoje kwalifikacje w zakresie dydaktyki, nowoczesnych technik instrumentalnych, ochrony własności intelektualnej i zarządzania nauką.

Dr Przybył aktywnie włącza się w życie naukowe środowiska poznańskiego; jest członkiem Rady Wydziału Chemii UAM, pełni funkcję sekretarza Zarządu Oddziału Poznańskiego PTChem. Należała do Amerykańskiego Towarzystwa Naukowego i Polskiego Towarzystwa Łubinowego. Brała udział w organizacji różnych konferencji, m.in. była członkiem komitetów organizacyjnych Zjazdu Naukowego PTChem w Poznaniu (2005), Sympozjów z okazji Jubileuszów 70-lecia prof. J. Konarskiego (2007) i prof. Gawrońskiego (2013), konferencji dydaktycznej „Chemia bliżej życia” (2009), konferencji naukowej „Chemia – nowe wyzwania dla nauki i przemysłu” (2014).

Na szczególne wyróżnienie zasługuje działalność popularyzatorska habilitantki, za którą otrzymywała podziękowania od różnych instytucji. Wygłosiła serię wykładów na temat alkaloidów w czasie poznańskich Dni Nauki, Festiwalu Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, w szkołach na terenie Poznania i na Wydziale Chemii UAM.

Uwagi końcowe

Autoreferat jest napisany kompetentnie i świadczy o dużej wiedzy habilitantki w zakresie alkaloidów chinolizydynowych. Dr Przybył uzyskała dorobek naukowy w pełni uzasadniający nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego. Z załączonych materiałów wynika również, że potrafi samodzielnie prowadzić badania naukowe i kierować badaniami młodych adeptów nauki. Wykazuje się też cenną umiejętnością nawiązywania międzynarodowej współpracy naukowej.

Uważam, że dr Anna K. Przybył spełnia wszystkie wymagania ustawowe stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego i z pełnym przekonaniem wnoszę o kontynuowanie postępowania w sprawie nadania Jej tego stopnia.

Jacek Morzyński