



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Mateusza Kuprianowicza p.t.

„Fluorowane izoksazolidynowe pochodne zasad kwasów nukleinowych”

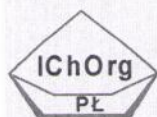
**przedstawiona Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr. Mateusza Kuprianowicza została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem dr hab. Hanny Wójtowicz-Rajchel. Badania w zakresie chemii związków fluoroorganicznych dotyczące m. in. rozwoju nowych metod ich syntezy ze szczególnym uwzględnieniem produktów naturalnych oraz ich analogów są z dużym powodzeniem prowadzone w kierowanym przez prof. Koroniaka Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Szczególną grupą produktów wokół której koncentrują się zainteresowania naukowe Zespołu są fluorowane analogi nukleozydów i innych komponentów kwasów nukleinowych. Interesująca aktywność biologiczna tych związków sprawia, że pomimo istnienia wielu biologicznie aktywnych układów tego typu, poszukiwanie nowych, coraz bardziej efektywnych modyfikacji stanowi bardzo atrakcyjne i ciągle aktualne wyzwanie naukowe. Dlatego też podjęcie przez Doktoranta badań ulokowanych w tym obszarze uważam za w pełni uzasadnione i ważne z punktu widzenia poznawczego. Tym bardziej, że wprowadzenie atomów fluoru do struktury związku biologicznie aktywnego ma bardzo często kluczowe znaczenia dla uzyskiwanego efektu farmakologicznego.

Praca ma układ klasyczny. Liczy 257 ponumerowanych stron z których 61 zajmuje część literaturowa, 71 omówienie wyników badań własnych z podsumowaniem, a 23 część eksperymentalna. Całość uzupełniają wykaz skrótów, streszczenie (w języku polskim i angielskim), wykaz dorobku naukowego, licząca 9 stron bibliografia oraz spis rysunków, schematów i tabel. Do pracy dołączony został katalog widm pozwalający ocenić czystość otrzymanych połączeń docelowych oraz zestawienia tabelaryczne wartości przesunięć chemicznych NMR dla różnych inwertomerów umożliwiające szybkie i bezpośrednie porównanie danych eksperymentalnych z wynikami uzyskanymi technikami obliczeniowymi.

Rezultaty badań Doktoranta stały się podstawą jednej publikacji w *Structural Chemistry* oraz jednego zgłoszonego do druku manuskryptu. Mgr Kuprianowicz jest również współautorem rozdziału w monografii „Na pograniczu chemii i biologii”, a wyniki swoich prac prezentował na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Część literaturowa rozprawy została poświęcona omówieniu metod syntezy modyfikowanych komponentów kwasów nukleinowych. Taki wybór tematu jest w pełni



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax. 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

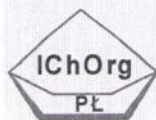
Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

uzasadniony i ściśle związany z tematyką recenzowanej pracy. Ten rozdział dysertacji jest interesujący i bardzo dobrze wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z chemią modyfikowanych nukleozydów. Wybór omawianych modyfikacji jest bardzo trafny i dobrze pokazuje, że recenzowana dysertacja jest tematycznie ulokowana w bardzo wymagającym i wciąż dynamicznie rozwijającym się obszarze badawczym. Istotny fragment części literaturowej poświęcony został modyfikacjom polegającym na zastąpieniu pierścienia furanozy nukleozydu pięciocłonowym pierścieniem izoksazolidyny oraz reakcji [3+2]-dipolarnej cykloaddycji jako podstawowej metodzie konstrukcji tego układu heterocyklicznego. Całość opisu uzupełnia krótka charakterystyka obliczeń kwantowo-mechanicznych.

Omówienie badań własnych Doktoranta zostało poprzedzone rozdziałem definiującym cel i zakres pracy. Była nim synteza całego szeregu policyklicznych układów heterocyklicznych, których głównym elementem struktury był pięciocłonowy pierścień izoksazyliidyny sfunkcjonalizowany za pomocą atomu fluoru lub/i grupy trifluorometylowej. Przy czym produkty docelowe zostały zaprojektowane w ten sposób, aby być bliskimi analogami strukturalnymi albo wybranych nukleozydów (w których fragment cukrowy został zastąpiony układem izoksazyliidynowym) albo pochodnymi nukleozasady uracylu. Realizacja tak pomyślanego programu badawczego wymagała: (i) identyfikacji kluczowych z punktu widzenia biologicznego elementów strukturalnych produktów docelowych; (ii) doboru właściwych bloków budulcowych niezbędnych do ich syntezy; (iii) zdefiniowania kluczowych transformacji umożliwiających dostęp do zaprojektowanych pochodnych izoksazyliidyny w sposób chemo-, regio- i stereoselektywny.

Opis wyników badań własnych Doktoranta został zawarty w rozdziale zatytułowanym Wyniki i dyskusja. Jest on podzielony na trzy części odnoszące się do poszczególnych zadań badawczych zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej. W każdym przypadku omówieniu prac syntetycznych towarzyszy pogłębiona analiza spektroskopowa uzyskanych połączeń pokazująca dużą biegłość Doktoranta w posługiwaniu się technikami magnetycznego rezonansu magnetycznego w badaniach strukturalnych i mechanistycznych. Swoje prace Doktorant rozpoczął od reakcji dipolarnej cykloaddycji pomiędzy fluorowanymi dipolarofilami i wybranymi nitronami. Niezbędne do tej reakcji dipolarofile zostały otrzymane metodą opracowaną w zespole prof. Koroniaka na drodze reakcji pomiędzy sodową pochodną adeniny, a 1,2,3,3,3-pentafluoropropenem. Zastanawiam się czy w przypadku reakcji opisanej na Schemacie IV.2 rzeczywiście możemy mówić o reakcji addycji-eliminacji Michaela? W jaki inny sposób można byłoby opisać tę transformację? Z czego wynika opisywana regioselektywność przemiany? Reakcje dipolarnej cykloaddycji tak uzyskanych dipolarofili z wybranymi nitronami przebiegały w sposób stereospecyficzny. Kolejny fragment badań własnych Doktoranta dotyczył syntezy





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

fluorowanych analogów adeniny zawierających ugrupowanie trifluorometylowe w pierścieniu izoksazolidyny na drodze dipolarnej cykloaddycji pomiędzy *N*-winyloadeniną, a fluorowanymi dipolami. Kluczowe dla powodzenia realizacji tego elementu prac badawczych okazało się zablokowanie pierwszorzędowej funkcji aminowej *N*-winyloadeniny za pomocą grupy benzoilowej. Za szczególnie wartościowy fragment tej części rozprawy należy uznać obserwację występowania uzyskanych cykloadduktów w postaci dwóch inwertomerów. Zjawisko zahamowanej inwersji konfiguracji atomu azotu zostało potwierdzone za pomocą temperaturowych eksperymentów NMR.

Kolejny fragment prac badawczych poświęcony został realizacji drugiego celu pracy jakim była synteza fluorowanych izoksazolidyn będących analogami adenozyliny lub tymidyny, które posiadałyby grupę fosfonianową lub hydroksymetylową w pierścieniu heterocyklicznym. Obszerna część zrealizowanych prac syntetycznych dotyczyła wykorzystania w reakcji dipolarnej cykloaddycji nitronów zawierających grupę fosfonianową w swojej strukturze. Niepowodzenia w ich realizacji, które jak doskonale wiemy są nieodłącznym elementem pracy doświadczalnej, nie zniechęciły Doktoranta, który podjął prace nad alternatywną ścieżką syntetyczną prowadzącą do otrzymania fluorowanych izoksazolidyn będących analogami homonukleozydów. Realizację tego fragmentu prac badawczych mgr Kuprianowicz rozpoczął od przygotowania niezbędnych do dalszych badań dipolarofili na drodze reakcji 4-bromokrotonianu metylu z odpowiednio nukleozasadą bądź jej siliolową pochodną. Uzyskane produkty efektywnie ulegały reakcji dipolarnej cykloaddycji z *N*-metylo-*C*-trifluorometylonitronem. Redukcja grupy estrowej przy użyciu borowodoru sodu w układzie woda/1,4-dioksan dała produkty docelowe.

Przedmiotem ostatniego fragmentu rozprawy jest reakcja dipolarnej cykloaddycji pomiędzy prostymi *N*-alkilonitronami, a podstawionymi w pozycji 5 pochodnymi 1,3-dimetylouracylu. Doktorant wykazał, że związki te mogą pełnić rolę dipolarofili, a reakcja dipolarnej cykloaddycji zachodzi selektywnie z udziałem wiązania podwójnego pomiędzy atomami węgla C5 i C6 heterocyklicznego pierścienia uracylu. Również i w tym przypadku Doktorant zaobserwował zjawisko występowania otrzymanych izoksazolidyn w postaci dwóch inwertomerów, co potwierdził za pomocą niskotemperaturowych eksperymentów NMR. Warto podkreślić, że prace syntetyczne uzupełnione zostały eksperymentami obliczeniowymi dostarczającymi ciekawych informacji na temat obserwowanego zjawiska.

Część eksperymentalna recenzowanej pracy zawiera elementy wymagane dla tego typu opracowań i została przygotowana w sposób bardzo dokładny. Literatura cytowana w dysertacji obejmuje 244 pozycje. Ten element rozprawy uwzględnia najważniejsze pozycje literaturowe związane z poruszonymi tematami badawczymi, bardzo dobrze wprowadzając





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

czytelnika w omawiane zagadnienia. Warto podkreślić, że został on przygotowany starannie i zawiera niewielką liczbę drobnych błędów edytorskich.

Podczas pisania pracy Doktorant nie ustrzegł się uchybień edytorskich oraz sformułowań, które są niepoprawne lub zredagowane w sposób za mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam niektóre z nich:

(i) Pojawiające się w kilku miejscach rozprawy określenie: „wydajność otrzymanych związków” jest niepoprawne. Wydajność jest bowiem cechą reakcji chemicznej. Dlatego też termin ten nie powinien być stosowany w odniesieniu do produktu danej przemiany.

(ii) Zastrzeżenia budzi pojawiający się na Rysunku II.24 oraz Schemacie II.24 sposób zapisu stanów przejściowych reakcji. W ogólnie przyjętej konwencji linią przerywaną zapisuje się wiązania, które powstają lub są zrywane w trakcie rozpatrywanej transformacji, a tworzące się lub zanikające w trakcie reakcji ładunki elektrostatyczne zapisuje się za pomocą ładunków cząstkowych.

(iii) Pojawiające się na stronie 103 stwierdzenie „wyraźne sprzężenie przez przestrzeń” nie jest do końca poprawne. Oddziaływanie opisywane przez Doktoranta jest bowiem oddziaływaniem dipol-dipol przenoszonym przez przestrzeń podczas gdy słowo „sprzężenie” powinno zostać zarezerwowane dla oddziaływań skalarnych przenoszonych przez wiązania.

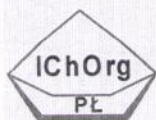
(iv) Pewne zastrzeżenia budzi również wykorzystywane w pracy nazewnictwo enamin wywodzących się z odpowiednich nukleozasad. Dla przykładu pojawiająca się na stronie 90 nazwa „*N*- α -fluoro- β -trifluorometyloetylo enaminowa pochodna uracylu” jest niepoprawna i nie powinna być wykorzystywana.

(v) Informacje zawarte na kilku schematach są niespójne. Przykładowo w opisie przedstawionej na Schemacie IV.8 syntezy nitronów **10** i **11** pojawia się informacja, że reakcja została przeprowadzona z użyciem hemiacetalu fluoralu **8**. Tymczasem na schemacie widnieje struktura acetalu dietylowego fluoralu. Podobnie w przypadku generowania nitronu **3** (Schemat IV.25, warunki b) zabrakło informacji na temat wykorzystania niezbędnego dla powodzenia tej syntezy aldehydu mrówkowego.

(vi) Moje wątpliwości budzi wykorzystana na Schemacie IV.30 oraz IV.31 strzałka rezonansowa. Wymienione schematy dotyczą inwersji konfiguracji atomu azotu, a narysowane tam struktury nie są strukturami granicznymi.

(vii) Mam również jedną uwagę odnośnie numeracji związków. Przykładowo, związki **147** i **148** to diastereoizomery. Dlatego też mogłyby zostać opisane za pomocą tego samego numeru, a ich zróżnicowania można byłoby dokonać za pomocą deskryptorów stereochemicznych określających konfigurację absolutną.

Podsumowując, wyrażam przekonanie, że przyjęty cel pracy został zrealizowany, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny





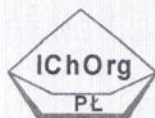
Politechnika Łódźka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

i w żadnym stopniu nie umniejszają wysokiej merytorycznej oceny niniejszej dysertacji. Doktorant wykazał się dużą kreatywnością w planowaniu zadań badawczych i rozwiązywaniu napotykaných problemów. Na podkreślenie zasługuje biegłość mgr. Kuprianowicza w posługiwaniu się technikami magnetycznego rezonansu jądrowego jak również chęć sięgania po metody chemii obliczeniowej w celu analizy i wyjaśnienia obserwowanych zjawisk. Wyrażam przekonanie, że zrealizowane prace syntetyczne i analityczne są na wysokim, światowym poziomie, a przeprowadzone badania spełniają warunek oryginalności.

W mojej opinii rozprawa doktorska mgr. Mateusza Kuprianowicza spełnia wymagania ustawowe. Dlatego też wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax. 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

