



Bartłomiej Furman

01-224 Warszawa
ul. KASPRZAKA 44/52
Tel. (22) 343 2053
Fax: (22) 632 66 81
E-mail: furbar@icho.edu.pl

Warszawa, 10.09.2020

Recenzja

Pracy doktorskiej magistra Artura Jabłońskiego

zatytułowanej „Synteza i przemiany chemiczne metaloorganicznych i organicznych
koniugatów wybranych zasad nukleinowych o potencjalnym zastosowaniu w biologii i
medycynie”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska magistra Artura Jabłońskiego została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem Profesora Konrada Kowalskiego. Badania przeprowadzone przez Doktoranta są częścią szeroko zakrojonych i prowadzonych od kilkunastu lat prac wykonywanych w zespole profesora Kowalskiego, a dotyczących syntezy i zastosowań medyczno/biologicznych metaloorganicznych i organicznych koniugatów zasad nukleinowych. Przedstawiony do recenzji dokument liczy w sumie 174 strony (druk jednostronny to 87 stron tekstu). Mimo tej objętości dysertacja nie ma układu klasycznego, w którego skład wchodzi część literaturowa, wyniki własne, podsumowania oraz część eksperymentalna. Recenzowana praca jest przykładem „nowego podejścia” do przygotowania rozprawy doktorskiej. Oceniany dokument jest zwięzłym autoreferatem omawiającym uzyskane wyniki. W skład dysertacji wchodzi streszczenia w języku polskim i angielskim wprowadzenie w tematykę i omówienie wyników, wykaz dorobku naukowego doktoranta, kopie opublikowanych prac naukowych i oświadczenia współautorów. W przypadku tego typu dzieła zadanie recenzenta ogranicza się praktycznie do oceny homogeniczności tematycznej rozprawy, bowiem jej wartość merytoryczna została już oceniona przez niezależnych recenzentów prac opublikowanych w międzynarodowych periodykach, a stanowiących jej zasadniczą część. Co więcej recenzent ma również dowody wkładu doktoranta w rzeczony publikacje co potwierdzają dołączone

oświadczenia wszystkich współautorów. Współautorzy w sposób niezwykle zgodny i jednoznaczny potwierdzili, że pan Artur Jabłoński był odpowiedzialny za syntezę i analizę spektroskopową i elektrochemiczną wszystkich badanych połączeń. Oni zaś w zależności od specjalizacji przeprowadzali testy aktywności biologicznej, rentgenowskie badania strukturalne lub niektóre pomiary fizykochemiczne. Nad wszystkim zaś czuwał, kierunek wyznaczał i merytorycznie wspierał promotor rozprawy profesor Konrad Kowalski. Ta z pozoru komfortowa sytuacja dająca ogólny ogłąd uzyskanych wyników nie zwalnia jednak recenzenta od uważnego przeczytania dostarczonego manuskryptu i krytycznego odniesienia się do jego treści. Co poniżej czynię:

Już na wstępie niniejszej recenzji chcę powiedzieć, że dorobek publikacyjny doktoranta jest dobry i składa się z czterech publikacji wchodzących bezpośrednio w skład pracy doktorskiej i jednej nie omawianej w recenzowanym streszczeniu. W trzech artykułach doktorant jest na pierwszym miejscu co jednoznacznie świadczy o jego wiodącym wkładzie w badania. Z życiorysu naukowego Artura Jabłońskiego wiemy, że otrzymane wyniki były wielokrotnie prezentowane przez doktoranta na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Autoreferat rozpoczyna się od streszczenia z którego dowiadujemy się, że dysertacja dotyczy syntezy i przemian metaloorganicznych i organicznych pochodnych zasad nukleinowych (w szczególności adeniny, tyminy, uracylu, 5-fluorouracylu i tiotyminy). Kolejne nie mniej istotne cele to zbadanie aktywności biologicznej otrzymanych połączeń, poznanie właściwości luminescencyjnych produktów zawierających policykliczne węglowodory aromatyczne i wykorzystanie ich do bioobrazowania żywych komórek z pomocą mikroskopii konfokalnej.

W kolejnym rozdziale autoreferatu doktorant przedstawia najważniejsze metody syntezy metaloorganicznych koniugatów zasad nukleinowych ograniczając się do najlepiej poznanych pochodnych ferrocenu. Autor wymienia sześć klasycznych metod tworzenia wiązań węgiel-węgiel lub węgiel-heteroatom w tytułowych koniugatach więcej uwagi poświęcając, pewnie ze względu na wkład macierzystego zespołu, zastosowaniu reakcji Michaela w syntezie metaloorganicznych pochodnych nukleozasad. Omówione metody należą do kanonu syntetycznej chemii organicznej i doktorant korzysta z nich również w czasie prac własnych. Nie ma w tym nic złego bowiem Autor ma ściśle wyznaczony cel – otrzymać określone produkty i zbadać ich własności biologiczne i optyczne. Takie podejście jest usprawiedliwione z punktu widzenia chemii medycznej.

W następnym podrozdziale znajdujemy podstawowe informacje na temat aktywności biologicznych metaloorganicznych pochodnych zasad nukleinowych. W rozdziale tym po raz pierwszy spotykamy się z koniugatami innymi niż oparte na ferrocenie. Znając aktywności przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne i przeciwpasożytnicze sfunkcjonalizowanych połączeń metaloorganicznych przechodzimy do rozdziału poświęconego właściwościom optycznym policyklicznych węglowodorów aromatycznych. Fragment ten wiąże się bezpośrednio z tematem rozprawy doktorskiej, napisany jest przejrzysto w sposób popularyzatorski, a przez to ciekawy.

Kolejne strony autoreferatu obejmuje omówienie wyników badań własnych. Jak już wspomniano na wstępie wyniki zostały opublikowane w czterech pracach oryginalnych w czasopiśmie naukowym o istotnym współczynniku oddziaływania. Część „badania własne” rozpoczyna się od zwięzłego przedstawienia celu prowadzonych prac. Doktorant precyzyjnie dzieli cele w aspekcie badań chemicznych i biologicznych, a następnie przechodzi do pierwszego zadania syntetycznego jakim była synteza cyrhetrenylowych i cymantrenylowych pochodnych wybranych zasad nukleinowych. Autor wykazał, że odpowiednio przygotowane, należące do grupy metalocenów, kompleksy manganu i renu ulegają w klasycznych warunkach reakcji z zasadami nukleinowymi dając z zadowalającymi wydajnościami przewidywalne metaloorganiczne koniugaty. Otrzymane związki okazały się na tyle trwałe, że nie ulegały niekontrolowanemu rozkładowi w wyniku kolejnych przekształceń (redukcja w łańcuchu bocznym, fotochemiczna wymiana liganda). W kolejnych krokach syntetycznych doktorant powtórzył analogiczny cykl przemian z wykorzystaniem odpowiednio sfunkcjonalizowanych pochodnych pirenu i antracenu w miejsce fragmentów metaloorganicznych.

Rozpuszczalność jest jednym z ważnych parametrów pozwalających na osiągnięcie pożądanego stężenia leku w organizmie w celu uzyskania przewidywanej odpowiedzi farmakologicznej. Niska rozpuszczalność w wodzie jest głównym problemem napotykanym przy opracowywaniu formulacji i opracowywaniu leków. Kolejnym celem jaki postawił sobie doktorant była modyfikacja chemiczna otrzymanych adduktów w kierunku zwiększenia ich rozpuszczalności w wodzie. Z wykorzystaniem procedury literaturowej powziął próbę eteryfikacji występującej w cząsteczce koniugatu antracenylowego grupy hydroksylowej glikolem etylenowym. Jako kwaśny katalizator wykorzystał triflan iterbu otrzymując jako główny produkt odpowiedni alken będący produktem eliminacji grupy hydroksylowej. Obiektywnie rzecz ujmując mogliśmy spodziewać się takiego przebiegu reakcji, tym bardziej że w oryginalnych pracach na których wzorował się doktorant proces eliminacji, ze względu

na strukturę substratów, był w większości przypadków niemożliwy. Kolejne eksperymenty ze strony 51 recenzowanej pracy niewiele wnoszą, świadczą jednak o dociekliwości doktoranta. W ostatniej części badań związanych z czystą chemią syntetyczną Doktorant otrzymuje tiokarbonylowe pochodne adduktów antracenyłowych wykorzystując tionujący odczynnik Lawessona.

Kolejny etap prac to badania dotyczące właściwości fotofizycznych nowo otrzymanych pochodnych pirenu i antracenu. Oceniono również wstępnie ich przydatność jako sond luminescencyjnych do obrazowania żywych komórek. Koniugaty cyrhentrenylowe i cymantrenylowe zostały zbadane w kierunku ich aktywności przeciwbakteryjnej, przeciw pasożytniczej i przeciwnowotworowej, a otrzymane wyniki skłaniają do dalszych prac.

W przedłożonym teście błędy są stosunkowo nieliczne i tylko z obowiązku recenzenta wspominam o najistotniejszym - na całym schemacie 17 mamy pomyloną numerację co delikatnie utrudnia płynne przeczytanie rozdziału 6.3 i w konsekwencji mamy na przykład związek **83** będący równocześnie substratem pirenowym i odczynnikiem Lawessona.

Przedstawione w niniejszej recenzji uwagi mają charakter marginalny i nie obniżają pozytywnej oceny przedstawionej rozprawy. Uzyskane przez doktoranta rezultaty cechuje wiarygodność, a dorobek publikacyjny bardzo dobrze świadczy o wadze podjętych problemów. Przedstawiony w pracy materiał badawczy został zebrany w stosunkowo niedługim czasie co świadczy o sprawności manualnej i intelektualnej doktoranta.

Stwierdzam, że praca p.t. „Synteza i przemiany chemiczne metaloorganicznych i organicznych koniugatów wybranych zasad nukleinowych o potencjalnym zastosowaniu w biologii i medycynie” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym obowiązującą aktualnie w Polsce i w konsekwencji wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu.



Bartłomiej Furman