



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Chemii

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7
tel. 56 611 4302, fax 56 611 4526

dr hab. Jacek Ścianowski, prof. UMK

Toruń, 10 lipca 2020r.

Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr Artura Jabłońskiego pt. „Synteza i przemiany chemiczne metaloorganicznych i organicznych koniugatów wybranych zasad nukleinowych o potencjalnych zastosowaniach w biologii i medycynie” wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej, Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Konrada Kowalskiego, prof. UŁ, przygotowanej w formie cyklu monotematycznych publikacji wraz z autoreferatem.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr Artura Jabłońskiego obejmuje cztery spójne tematycznie publikacje o charakterze eksperymentalno-pomiarowym. Artykuły naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2017-2019, wszystkie w uznanych czasopismach z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Prace zostały opublikowane w *ChemPlusChem* (IF = 3,441), *Molecules* (IF = 3,060), *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (IF = 2,530) i *Dyes and Pigments* (IF = 4,018). Sumaryczny IF dla recenzowanych prac to 13,049, co stanowi 370 punktów MNiSW wg. wykazu z 18 grudnia 2019 roku i świadczy o dobrym poziomie prac będących podstawą pracy doktorskiej. Do dokumentacji został załączony pięćdziesięciopięciostronicowy autoreferat obejmujący wprowadzenie literaturowe, cele pracy, omówienie wyników będących podstawą rozprawy doktorskiej, podsumowanie i wnioski oraz spis cytowanej literatury. W materiałach znalazły się również: życiorys, informacja na temat działalności naukowej i organizacyjnej oraz oświadczenia współautorów publikacji. Z załączonych informacji wynika, że doktorant jest

współautorem pięciu publikacji z listy MNiSW. Wyniki prowadzonych prac prezentował na 11 konferencjach w tym trzech międzynarodowych i ośmiu krajowych w formie jedenastu komunikatów posterowych i jednego komunikatu ustnego. Badania prowadził jako wykonawca (doktorant) w ramach grantu OPUS NCN oraz jako wykonawca w dwóch projektach dla Młodych Naukowców.

Wszystkie wybrane do oceny prace mają charakter interdyscyplinarny. Obejmują opracowanie syntezy nowych związków organicznych lub metaloorganicznych, a następnie zbadanie ich aktywności biologicznej w tym przeciw pasożytniczej, antynowotworowej, przeciwbakteryjnej i bioobrazowania. Z załączonych oświadczeń 28 współautorów publikacji wynika jednoznacznie, że prace dotyczące syntezy pochodnych organicznych i metaloorganicznych, określanie struktury otrzymanych pochodnych oraz badania elektrochemiczne są w większości wykonane przez mgr Artura Jabłońskiego. Należy podkreślić, że bez eksperymentów syntetycznych prowadzonych przez doktoranta dalsze badania nie byłyby możliwe. Testy biologiczne i badania strukturalne prowadzone były we współpracy z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi.

Celem badań podjętych przez doktoranta było opracowanie syntezy nowych związków metaloorganicznych i organicznych pochodnych zasad nukleinowych, zawierających w swojej strukturze fragmenty cyrhetrenylowe, cymantrenylowe, antracenowe i pirenowe o potencjalnych aktywnościach biologicznych. Prowadzone badania wpisują się w szerszy nurt badań prowadzonych w grupie profesora Konrada Kowalskiego dotyczących aplikacji związków metaloorganicznych. Poruszana tematyka jest bardzo aktualna, ponieważ dotyczy poszukiwania nowych połączeń organicznych wykorzystywanych do leczenia współczesnych chorób cywilizacyjnych. Zarówno zaproponowane do badań pochodne zasad nukleinowych jak i połączenia metaloorganiczne posiadają wcześniej udowodnioną aktywność biologiczną.

Badania w których uczestniczył doktorant zostały opublikowane w formie czterech prac. W pierwszej pracy autor przeprowadził syntezę czterech cyrhetrenylowych pochodnych modyfikowanych uracylem i tyminą, zawierających ugrupowanie karbonylowe i hydroksylowe. Związki zostały otrzymane w oparciu o reakcję addycji Michaela *in-situ* generowanych akryloilowych pochodnych cyrhetrenylowych z odpowiednią zasadą nukleinową. Pochodne karbonylowe były redukowane NaBH_4 do odpowiednich alkoholi. Badana była aktywność przeciw pasożytnicza wobec szczepu *T.brucei* i cytotoksyczność wobec

komórek raka białaczki szpiku kostnego HL-60. Otrzymane pochodne wykazały jak dotychczas najwyższą aktywność przeciwpasożytniczą spośród znanych pochodnych metaloorganicznych. Wykazano, że pochodne zawierające ugrupowanie karbonylowe miały większą aktywność niż pochodne zawierające ugrupowanie hydroksylowe.

W drugiej pracy doktorant prowadził badania nad syntezą pochodnych cymantrenylowych zawierających ugrupowanie 5-fluorouracylowe. Stosując metodologię opracowaną w pierwszej pracy otrzymał odpowiednie pochodne karbonywą i hydroksylową. Badania rozszerzył o syntezę polegającą na wymianie grupy hydroksylowej w reakcji z wodorkiem sodu i jodkiem metylu na grupę metoksyłową. Wykazał również możliwość przeprowadzenia fotochemicznej reakcji wymiany jednego z ligandów karbonylkowych na ugrupowanie trifenylofosfinowe. Ostatnie dwie reakcje przeprowadził również na pochodnych cymantrenylowych zawierających ugrupowanie adeninowe. Struktury wybranych pochodnych potwierdził analizą rentgenograficzną. Otrzymane pochodne wykazały selektywne działanie przeciwnowotworowe wobec komórek rakowych takich jak gruczolakorak piersi (MDA-MB-231) i (MCF-7 / DOX), gruczolakoraka jajnika (SCOV-3) i niedrobnokomórkowego gruczolakoraka płuc (A549), nowotworów opornych na konwencjonalną chemioterapię. Wykazywały również działanie przeciwbakteryjne. Wprowadzenie ugrupowania trifenylofosfinowego wpływało na wzrost aktywności biologicznej badanych układów.

Trzecia praca dotyczyła syntezy koniugatów zasad nukleinowych i pirenu. Produkty otrzymano w wyniku reakcji Friedela-Craftsa pirenu z chlorkiem 3-chloropropionylu, a następnie z tyminą lub adeniną. Strukturę produktu z tyminą potwierdzono analizą rentgenograficzną. Otrzymane układy karbonylowe zostały odpowiednio zredukowane do pochodnych z grupą hydroksylową przy użyciu NaBH_4 lub LiAlH_4 . Przebadano właściwości fizykochemiczne otrzymanych pochodnych. Wykazano, między innymi, że związki z grupą hydroksylową są wykrywalne za pomocą mikroskopii konfokalnej. Związki kumulowały się w mitochondriach i jądrach komórkowych. Ustalono, że związki te mogą znaleźć zastosowanie jako sondy fluorescencyjne w obrazowaniu komórek.

Czwarta praca to rozwinięcie badań z pracy trzeciej o pochodne antracenowe. Otrzymane zostały produkty reakcji z tyminą. Dalsze badania dotyczyły modyfikacji grupy hydroksylowej wobec glikolu i $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Dodatek triflanu powodował reakcję eliminacji, natomiast jego brak prowadził do reakcji eteryfikacji. Następnie podjęto próby polegające na

modyfikacji fragmentu tyminy poprzez wymianę grupy karbonylowej w tyminie na grupę tiokarbonylową z użyciem odczynnika Lawessonna. Wykazano między innymi, że pochodne te mogą służyć jako sondy luminescencyjne do obrazowania komórkowego. Co ważne, badane związki nie wykazywały działań niepożądanych np. fotocytotoksyczności.

Po zapoznaniu się z przedłożonymi pracami stwierdzam, postawione cele zostały w pełni zrealizowane, a badania prowadzone przez Pana mgr Artura Jabłońskiego zawierają istotne elementy nowości w zakresie rozwiązań syntetycznych.

Do załączonych prac został dołączony 55 stronicowy autoreferat. W części wstępnej doktorant prezentuje takie elementy jak przegląd metod syntezy metaloorganicznych pochodnych zasad nukleinowych. Szerzej omawia reakcję Michaela, którą wykorzystuje w swoich badaniach oraz dotychczasowe aplikacje związków zbliżonych strukturalnie do syntetyzowanych w ramach pracy doktorskiej np. aktywność przeciw pasożytnicza czy zagadnienia luminescencji. Następnie precyzuje cele pracy i omawia wyniki uzyskane w trakcie prowadzenia badań. Na podkreślenie zasługuje syntetyczne podejście prezentacji wyników. Doktorant łączy w opisie podobne aspekty badań z różnych prac. Całość autoreferatu wieńczy podsumowanie i syntetyczne wnioski. Do autoreferatu dołączony został spis literatury obejmujący 99 pozycji. Autoreferat napisany jest poprawnie. Drobne uwagi dotyczące tego fragmentu rozprawy to: np. a) błędna numeracja związków na schemacie 17, b) brak numeracji związków na schematach 29 i 30, b) niejednolita forma prezentowania literatury np. nazwa artykułu raz jest pisana skrótem, a innym razem w całości.

Podsumowując uzyskane rezultaty, po analizie zaprezentowanych prac chciałbym podkreślić umiejętności doktoranta w zakresie prezentowanej syntezy organicznej, izolacji nowych pochodnych i badań strukturalnych. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana mgr Artura Jabłońskiego w pełni spełnia wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku, jak również zapisy ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Chemii UŁ z wnioskiem o dopuszczenie mgr Artura Jabłońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


dr hab. Jacek Scianowski, prof. UMK