



Białystok, 22.03.2017

Prof. zw. dr hab. Włodzimierz Lewandowski
Politechnika Białostocka
Zakład Chemii

Recenzja rozprawy doktorskiej

***mgr Katarzyny Sidorowicz pt. „Synteza i badania strukturalne pochodnych tropanu i granatanu”
wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Ryszarda Łażnego,
promotor pomocniczy dr Aneta Nodzevska***

Chemia produktów naturalnych cieszy się ogromnym zainteresowaniem od wielu lat. Obecnie ponad połowa dostępnych na rynku leków pochodzi z produktów naturalnych (roślin, mikroorganizmów, organizmów morskich). Ciekawą grupę związków, pod względem strukturalnym oraz aktywności biologicznych, stanowią roślinne alkaloidy tropanowe, które stały się tematem badań mgr Katarzyny Sidorowicz. Związki te stosowane są jako leki mydriatyczne, przeciwwymiotne, przeciwskurczowe, rozszerzające oskrzela oraz jako środki znieczulające. Synteza nowych pochodnych alkaloidów tropanowych, podjęta w rozprawie doktorskiej, stwarza możliwość uzyskania związków o odmiennej aktywności chemicznej w porównaniu z substancjami wyjściowymi. Szczegółowe badania strukturalne zsyntezowanych związków chemicznych (w tym ustalenie budowy przestrzennej i konformacji) pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów ich działania i w konsekwencji na skuteczniejsze poszukiwanie nowych substancji leczniczych. Biorąc pod uwagę powyższe uważam, że tematyka rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Sidorowicz jest aktualna i może stanowić ważny wkład w badania nad nowymi pochodnymi alkaloidów tropanowych.

Podstawowymi problemami badawczymi doktoratu były:

- (1) synteza i badania strukturalne *N*-alkilowanych analogów nortropinonu i norgranatanonu, α -alkilowanych pochodnych *N,N*-dimetylohydrazonów tropinonu i granatanonu oraz izomerycznych produktów reakcji aldolowej granatanonu z benzaldehydem,

- (2) badania zjawiska izomeryzacji α -alkilowanych *N,N*-dimetylohydrazonów tropinonu i granatanonu,
- (3) synteza adaliny i jej analogów o 7- i 8-węglowym cyklicznym szkielecie.

Realizując postawione sobie cele Doktorantka stosowała specjalne warunki syntezy (atmosfera argonu, odczynniki o odpowiedniej czystości, odpowiednio przygotowane szkło laboratoryjne) oraz różne metody badawcze:

- (a) protonowy i węglowy magnetyczny rezonans jądrowy w odpowiednich rozpuszczalnikach deuterowanych,
- (b) spektroskopię w podczerwieni (widma związków rejestrowano w postaci pastylki z KBr lub roztworu w chloroformie),
- (c) chromatografię gazową, chromatografię gazową sprzężoną ze spektrometrią mas, chromatografię cieczową sprzężoną ze spektrometrią mas,
- (d) rentgenografię strukturalną monokryształu,
- (e) cienkowarstwową chromatografię cieczową,
- (f) chromatografię na żelu krzemionkowym.

Pierwszym etapem badań było przeprowadzenie syntezy (na podstawie procedury literaturowej) *N*-podstawionych (tert-butylem, fenyloetylem, benzylem, fenylem, izopropylem, etylem) nortropanonów i norgranatanonów. Jedynie w przypadku tert-butylo pochodnych Doktorantka napotkała problemy z uzyskaniem odpowiedniej wydajności reakcji. Wyznaczono dystrybucję zsyntezowanych związków stosując ^{13}C NMR (wykorzystując efekt syn- γ) oraz metody obliczeniowe DFT (B3LYP/6-31G(d) oraz B3LYP/6-311++G(3d,3p)) stosując program Gaussian 09. Ustalono stałą równowagi reprezentującą stosunek *N*-inwertomerów posługując się: (a) różnicą entalpii swobodnych otrzymanych metodą DFT oraz (b) dzieląc powierzchnię pików sygnałów z widm ^{13}C NMR przypisanych temu samemu atomowi węgla w obu formach izomerycznych. Badania wykazały, że zarówno w metanolu jak i w wodzie, w przypadku wolnych amin dominował izomer ekwatorialny w *N*-benzylonortropinonie i *N*-tert-butylnortropinonie. W pozostałych tropanach (z wyjątkiem pochodnej z podstawnikiem *N*-etylowym) i granatanach przeważała forma aksajna. Doktorantka uzyskała wysoką zgodność wyników eksperymentalnych i teoretycznych oraz wykazała przydatność metod DFT w wyznaczaniu konformacji *N*-podstawionych tropanów i granatanów.

Kolejnym etapem pracy było badanie zjawiska izomeryzacji α -alkilowanych *N,N*-dimetyloalkilohydrazonów tropinonu i granatanonu oraz ustalenia konfiguracji izomerów dzięki zastosowaniu kilku metod analitycznych: analizy krystalograficznej, metod NMR i obliczeń DFT co

zasługuje na duże uznanie. Należy również podkreślić zasługi Doktorantki w otrzymaniu izomeru aldolu granatanonu o konfiguracji *egzo* dzięki przeprowadzeniu procesu izomeryzacji na żelu krzemionkowym.

Ostatnim etapem badań była synteza adaliny i jej analogów. Alkaloid ten wykazuje działanie repelentne oraz oddziałuje na receptory cholinergiczne, dzięki czemu może w przyszłości stanowić podstawę opracowania nowych związków przeciwko chorobom neurodegeneracyjnym. Dotychczasowe drogi syntezy adaliny i jej analogów są wieloetapowe, wymagają specjalnych odczynników oraz jako całość są mało wydajne. Dlatego Doktorantka podjęła się znalezienia nowej, krótszej (3-4 etapowej), bardziej wydajnej i tańszej metody syntezy ww. związków. Na dalszych 15 stronach skrupulatnie opisuje kolejne próby projektowania następujących po sobie etapów syntezy. Niestety w efekcie końcowym nie udało się otrzymać adaliny. Niewątpliwie opracowanie nowej drogi syntezy adaliny i jej pochodnych byłoby dużym sukcesem. Być może temat ten będzie kontynuowany przez Doktorantkę w ramach dalszych etapów rozwoju naukowego, do czego namawiam. Jako efekt pośredni badań mgr Katarzyna Sidorowicz zsyntezowała w czterech etapach nowy racemiczny homolog eufokociny, który może wykazywać ciekawą aktywność biologiczną.

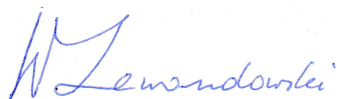
Należy podkreślić, że wszystkie badania zostały poprawnie zaprojektowane i konsekwentnie wykonane. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą z zakresu technik syntezy organicznej oraz analizy konformacyjnej i wyznaczania konfiguracji absolutnej badanych alkaloidów. Znajomość metod obliczeniowych oraz umiejętność ich wykorzystania do określania struktury badanych związków również zasługuje na pochwałę.

Rozprawa doktorska mgr Katarzyny Sidorowicz stanowi 171 strony, w tym część teoretyczna 47 stron, część doświadczalna 117 stron. W części doświadczalnej Doktorantka umieściła na 67 stronach szczegółowe opisy syntezy oraz charakterystykę każdego z około 60 związków otrzymywanych na różnych etapach syntezy. Spis bibliograficzny zawiera 251 pozycji literaturowych (większość pozycji pochodzi z literatury zagranicznej). Doktorantka załączyła również wykaz dorobku naukowego, na który składa się m.in. sześć publikacji znajdujących się na liście filadelfijskiej (trzy z nich o IF powyżej 2,5), dwa artykuły w krajowych czasopismach oraz rozdział w monografii.

Stwierdzam, że cel rozprawy został osiągnięty, a użyte metody badawcze nie budzą zastrzeżeń. Praca napisana jest zrozumiale i estetycznie wykonana, a dobór i forma prezentowanego materiału właściwe. Dyskusja prowadzona jest kompetentnie, rzetelnie, kolejność rozdziałów jest logiczna. Doktorantka nie ustrzegła się drobnych błędów stylistycznych, m.in. str. 6-7 powtórzenie tego samego fragmentu zdania, a strony 83-84 zostały wydrukowane podwójnie.

W podsumowaniu stwierdzam, iż rozprawa doktorska mgr Katarzyny Sidorowicz jest bardzo wartościowa i stanowi doskonały wstęp do dalszych badań nad opracowaniem nowych metod syntez pochodnych alkaloidów o aktywności biologicznej. Cel rozprawy został osiągnięty. Część z prezentowanych w rozprawie wyników badań została już opublikowanych w postaci ośmiu publikacji o zasięgu międzynarodowym lub krajowym. Udokumentowany dorobek naukowy na tym etapie kariery prognozuje dalszy rozwój naukowy. Doktorantka posiada zasób wiedzy i umiejętność wykorzystania eksperymentalnych i teoretycznych technik doświadczalnych, co w pełni uzasadnia samodzielne prowadzenie przez nią prac naukowych w przyszłości.

Zdaniem recenzenta praca spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003 r., nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami). Wnoszę zatem, aby Wysoka Rada Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku dopuściła mgr Katarzynę Sidorowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. Włodzimierz Lewandowski