



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 10 października 2020

Recenzja
rozprawy doktorskiej Pani mgr Barbary Seroki, zatytułowanej „Synteza
steroidowych diamin i ich kompleksów z platyną o potencjalnym
zastosowaniu w medycynie”

Przedłożona do recenzji rozprawa Pani mgr Barbary Seroki została wykonana w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych Wydziału Chemii Uniwersytetu w Białymstoku pod kierunkiem naukowym dr hab. Zenona Łotowskiego, posiadającego wieloletnie, ugruntowane doświadczenie w chemii steroidów i syntezie związków aktywnych farmakologicznie.

Rozprawa poświęcona jest opracowaniu metod otrzymywania szeregu pochodnych dwuaminowych, zawierających w swej strukturze element steroidu i wstępnej ocenie aktywności biologicznej ich wybranych kompleksów z platyną, co stanowi bardzo ciekawą i istotną z punktu widzenia zastosowań medycznych tematykę.

Praca doktorska mgr Seroki przygotowana została według klasycznego schematu. Obejmuje ona 137 stron i zasadniczo podzielona jest na przegląd literaturowy, opis badań własnych i część eksperymentalną. Rozprawę kończy bibliografia licząca 187 pozycji, a zaczyna jasno sformułowany cel podejmowanych badań. Obszerny rozdział przeglądu literaturowego liczy 40 stron, a opis badań własnych 26 stron, co wskazuje na nieco odmienne niż zwykle realizowane w pracach doktorskich rozłożenie akcentów. Tym niemniej jednak przygotowane przez Doktorantkę podsumowanie bogatej wiedzy o biomedycznych aspektach zastosowań *cis*-diaminodichloroplatyny(II), zwyczajowo zwanej cisplatyną i jej pochodnych, uważam za bardzo interesujące i rzetelne. Po oczywistym wprowadzeniu historycznym, przechodzi Autorka do omówienia podstawowych cech farmakologicznych i

WPLYNĘŁO DO DZIEKANATU
Białystok, dnia 14.10.2020r.

terapeutycznych kompleksów drugiej i trzeciej generacji aktualnie stosowanych w terapii antynowotworowej. Wspomniano również obszernie o nowszych badaniach nad zastosowaniem kompleksów Pt(IV), co dowodzi dobrej orientacji Doktorantki we współczesnych trendach rozwojowych chemioterapii, w szczególności w medycynie spersonalizowanej i tworzeniu leków celowanych. W rozdziale znajduje się także opis nowoczesnych metod transportu terapeutyków w formie struktur liposomalnych, dendrymerycznych, polimerów micelarnych i koniugatów metalo-polimerowych. Ze względu na wiodącą tematykę pracy, należne miejsce znalazły też zastosowania medyczne kompleksów platyny z pochodnymi steroidów. Jest to obecnie intensywnie rozwijana gałąź chemii farmaceutycznej, mająca wyjątkowo dobre umotywowanie naukowe ze względu m.in. na mechanizm powstawania nowotworów hormonozależnych. Nie dziwi zatem fakt, że ta część rozdziału przygotowana została starannie i wyczerpująco. Omówione też zostały najnowsze prace z tej dziedziny, ilustrując aktualności tematyki i uzasadniając potrzebę podjęcia studiów własnych tej dziedzinie.

Podsumowując moją ocenę rozdziału Wstępu Literaturowego, mogę stwierdzić, że został on przygotowany logicznie i kompetentnie, w sposób niepozostawiający wątpliwości, iż Autorka jest doskonale zorientowana we współczesnym stanie wiedzy o chemii i zastosowaniach klinicznych kompleksów platyny.

Mając zatem dobre przygotowanie merytoryczne do realizowanej pracy, przystąpiła Doktorantka do jej zasadniczej części w postaci syntezy szeregu pochodnych dwuaminowych zawierających fragmenty steroidowe otrzymane z cholesterolu, kwasów żółciowych i diosgeniny w celu wykorzystania ich jako ligandów kompleksujących platynę. Pierwszymi wykorzystanymi kwasami żółciowymi były kwas lithocholowy i kwas hyodeoksycholowy, które po żmudnych przekształceniach pozwoliły na otrzymanie ważnego prekursora zawierającego ugrupowanie aldehydowe w podstawniku zlokalizowanym przy atomie węgla C-17 układu steroidowego, w zamyśle umożliwiające dalsze manipulacje syntetyczne. Jedną z nich była próba asymetrycznej syntezy Streckera wykorzystująca D-galaktozyloaminę jako pomocnik chiralny. Otrzymane nitryle okazały się jednak mieszaniną epimerów, co skłoniło Doktorantkę do kolejnej modyfikacji postępowania i podjęcia prób funkcjonalizacji szkieletu steroidowego w pozycji C-3. Jako substrat posłużył teraz cholesterol, który po

eleganckich przekształceniach pozwolił na otrzymanie 3 β -cholesteryloaminy. Docelowe 1,2- i 1,3-diaminosteroïdy udało się otrzymać z wykorzystaniem bromoacetonitrylu i akrylonitrylu. Warto podkreślić, iż wszystkie etapy syntez zostały przez Doktorantkę starannie zoptymalizowane do uzyskania dobrych i bardzo dobrych wydajności. Ponadto, udowodniono występowanie istotnych nieścisłości w opisach widm analogicznych związków w publikacjach innych autorów. Finalne kompleksy z platyną uzyskano na drodze reakcji z tetrachloroplatynianem potasu. Dodatkowe serie 1,2- i 1,3-diaminopochodnych otrzymano stosując kolejno jako substraty kwas litocholowy, deoksycholowy i hyodeoksycholowy. Tym razem ścieżki syntetyczne były znacznie prostsze i obejmowały estryfikację kwasów z następczą reakcją z odpowiednią diamina i redukcją wiązania amidowego. Bardzo interesujące rezultaty otrzymała też Doktorantka podczas transformacji diosgeniny – ważnej sapogeniny steroidowej. Chemizm przemian został dodatkowo wzbogacony interesującym, opisanym niedawno przez Prof. Jacka Morzyckiego i współpracowników, przegrupowaniem obejmującym otwarcie pierścienia F diosgeniny. Finalnie, otrzymane zostały oczekiwane 1,2- i 1,3-diaminy, które wraz z serią wcześniej pozyskanych, użyto do utworzenia kompleksów z platyną. Aktywność biologiczna uzyskanych kompleksów została przebadana na kilku liniach komórek nowotworowych i chociaż okazała się ona w zasadzie umiarkowaną, to jednak wyniki można uznać za interesujące i stanowiące inspirację do dalszych poszukiwań. W sumie zatem zaprezentowano trzy nowe metody syntezy, w tym procesy wieloetapowe, wymagające znacznej biegłości warsztatowej. Zrealizowane przez Doktorantkę strategie syntetyczne zostały przejrzyste i kompetentnie opisane, a staranna szata graficzna czyni tekst przyjaznym w odbiorze. Pomimo usiłowań nie znalazłem w nim poważniejszych uchybień merytorycznych i językowych. Drobne przeoczenia w postaci błędów literowych na stronie 63 (ettano-1,2-diamina), czy kilkukrotne użycie sformułowania „ilość węgla” (np. str. 64) są na tyle nieistotne, że w zasadzie można je pominąć w recenzji.

Recenzent nie ma też istotnych uwag krytycznych dotyczących części eksperymentalnej pracy poza stwierdzeniem, iż przy charakterystyce analitycznej nowych związków nieracemicznych winno się podawać również ich skrzęcalność właściwą tym bardziej, że nierzadko otrzymano je w wystarczającej ilości. Ta sama

uwaga dotyczy braku wartości temperatur topnienia dla substancji stałych. Podejrzewam także, iż szereg przytoczonych przez Doktorantkę preparatów zostało już opisanych w literaturze (choćby litocholan metylu, związek 46). W takich przypadkach wskazane jest porównanie uzyskanych danych z podanymi w piśmiennictwie.

Podsumowując można stwierdzić, iż praca doktorska Pani mgr Barbary Seroki jest dojrzałym dziełem naukowym, wnoszącym interesujące, nowe elementy do chemii steroidów i związków aktywnych biologicznie. Warto też odnotować, iż wyniki opisane w pracy zostały zawarte w trzech publikacjach oryginalnych umieszczonych w dobrych czasopismach.

W podsumowaniu stwierdzam zatem, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wszelkie warunki stawiane pracom doktorskim w *Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym* z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. z 2003 r., poz. 595 z późniejszymi zmianami, tekst jednolity Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) a także w *Ustawie* z dnia 3 lipca 2018 r. "*Przepisy wprowadzające ustawę - prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*", (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669) oraz w *Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim* (Dz. U. z 2018 r. poz. 261).

Wobec tego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne o dopuszczenie Pani mgr Barbary Seroki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zbigniew Czarnocki