



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, 26.08.2015

Recenzja

Pracy doktorskiej magister Joanny Skiby

zatytułowanej „Metalocenyłowe pochodne zasad nukleinowych oraz antybiotyków β -laktamowych – nowe biometalokoniugaty o właściwościach przeciwnowotworowych i przeciwbakteryjnych”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska magister Joanny Skiby została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Konrada Kowalskiego. Badania przeprowadzone przez doktorantkę są częścią szeroko zakrojonych prac prowadzonych w zespole profesora Kowalskiego, a dotyczących metaloorganicznych połączeń związków naturalnych i farmakologicznie aktywnych. Cała praca została sfinansowana w ramach dwóch projektów, grantu OPUS promotora i grantu PRELUDIUM którego kierownikiem i wykonawcą była pani Skiba. Praca jest jednym z pierwszych znanych mi przykładów „nowego podejścia” do przygotowania dysertacji doktorskiej. Nie składa się ona z typowych i kojarzonych z klasyczną rozprawą naukową części (wstępu, części literaturowej, wyników własnych, podsumowania oraz części eksperymentalnej). Przedstawiona do recenzji praca jest zwięzłym autorefereatem omawiającym uzyskane wyniki. Ponadto w skład dysertacji wchodzi wykaz dorobku naukowego doktorantki, kopie opublikowanych prac naukowych i oświadczenia współautorów. Już na wstępie do niniejszej recenzji chce powiedzieć, że dorobek publikacyjny doktorantki jest bardzo dobry i składa się z pięciu publikacji wchodzących bezpośrednio w skład pracy doktorskiej, a otrzymane wyniki były wielokrotnie prezentowane

przez doktorantkę na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Zawarte w ostatniej części dysertacji oświadczenia współautorów świadczą o tym, że doktorantka samodzielnie opracowywała otrzymane wyniki, a promotor pomagał tylko w redagowaniu manuskryptów publikacji.

Autoreferat rozpoczyna się od wstępu omawiającego na kilku stronach nazewnictwo i struktury nukleotydów i nukleozydów, a kończy się konstatacją że modyfikowane nukleotydy i zasady nukleinowe to istotne elementy strukturalne wielu skutecznych farmaceutyków. Tak zwięzły dokument (autoreferat), omawiający otrzymane podczas realizacji doktoratu wyniki, powinien rozpoczynać się raczej od jasno postawionego celu pracy. Kilka słów o celu powziętych prac znajdujemy w rozdziale Badania Własne.

W kolejnym rozdziale autoreferatu doktoranta przedstawia paradygmaty chemii organometalicznej, biometaloorganicznej by przejść następnie do omówienia struktury ferrocenu i wpływu cząsteczki ferrocenu na profil aktywności biologicznej znanych farmaceutyków i biologicznie aktywnych związków naturalnych.

Więcej uwagi Autorka poświęca ferrocenyłowym pochodnym zasad nukleinowych wiąże się to bowiem bezpośrednio z tematem jej pracy doktorskiej. Na kilku stronach doktorantka omawia metody syntezy ferrocenyłowych pochodnych tyminy, uracylu, adeniny i modyfikowanych puryn, a następnie zwięzłe przedstawia aktywności biologiczne otrzymanych koniugatów. Ten fragment pracy napisany jest bardzo kompetentnie ze znajomością aktualnego stanu wiedzy.

W następnym podrozdziale znajdujemy podstawowe informacje na temat reakcji Michaela. Fragment ten powinien raczej znaleźć się we wstępie do badań własnych, w którym to doktorantka łączy ze sobą akroilferroceny lub rutenoceny z tyminą wykorzystując reakcję sprzężonej addycji. We wstępie do akapitu poświęconego reakcji Michaela autorka stwierdza: „addycja Michaela jest kondensacją typu aldolowego”. Wydaje się, że jest to zbyt duże przybliżenie. Jeśli już musimy porównywać to raczej do reakcji aldolowej a nie kondensacji. Na usprawiedliwienie Autorki mogę dodać, że określenia reakcja i kondensacja aldolowa stosowane są w piśmiennictwie chemicznym wymiennie, co często może wprowadzać czytelnika w błąd.

Kolejny rozdział literaturowy wiąże się również z tematem rozprawy, a dotyczy antybiotyków β -laktamowych i ich metaloorganicznych koniugatów. Na dwóch stronach znajdujemy skondensowane wiadomości dotyczące historii odkrycia, nomenklatury i mechanizmu działania penicylin i cefalosporyn. Wstęp ten wprowadza nas w zagadnienie ferrocenyłowych pochodnych penicylin, cefalosporyn i penemów.

Kolejne 11 stron autoreferatu obejmuje omówienie wyników badań własnych. Jak wspomniano na wstępie wyniki te zostały opublikowane w pięciu pracach w prestiżowych czasopismach chemicznych (*Chem. Commun.*, *Organometallics*, *Eur. J. Med. Chem.*, *J. Organomet. Chem.*). Wielka szkoda, że nie zostały one mówione w kompletnej rozprawie doktorskiej poznalibyśmy wtedy pełną historię powstawania wyników, napotkane trudności i relacje z prac nad ich rozwiązaniem. Recenzent jest zdania, że szczegółowy opis badań prowadzonych podczas realizacji doktoratu i sposób wyciągania wniosków z otrzymanych wyników pozwala jednoznacznie ocenić umiejętność prowadzenia pracy naukowej. W zakres tych umiejętności wchodzi również zdolność napisania kompletnej rozprawy doktorskiej. Szkoda, że doktorantka o tak dużym dorobku naukowym i umiejętności współpracy z przedstawicielami innych dziedzin wiedzy nie zdecydowała się przypieczętować tak ważnego etapu kariery naukowej kompletną rozprawą doktorską.

Część „badania własne” rozpoczyna się od zwięzłego przedstawienia celu prowadzonych prac. Doktorantka przechodzi następnie do pierwszego zadania syntetycznego jakim było połączenia fragmentu tyminy z akroilometalocenami. Jako metodę tworzenia nowego wiązania C-C wybrano wspomnianą już reakcję Michaela. Okazało się, że proces przebiega wydajnie, a trój etapowa synteza prowadzi do oczekiwanych metalocenowych koniugatów zasad nukleinowych.

Kolejny etap prac to badania nad chemicznymi transformacjami produktów reakcji Michaela. Doktorantka bez problemów redukuje grupę karbonylową ketonu ferrocenoalkilowego otrzymując odpowiednie alkohole, usuwa grupę karbonylową dostając łącznik alkilowy. Otrzymane, w wyniku omawianej redukcji, alkohole przekształca w alkeny. Wszystkie te przekształcenia biegną wydajnie i bez odnotowanych problemów. Następnie wykorzystując reakcję sprzęgania Sonogashiry doktorantka otrzymuje pochodne dwu i trójrdzeniowe. Tak otrzymane koniugaty poddano testom aktywności przeciwnowotworowej. W wyniku wykonanych pomiarów autorzy stwierdzili, że jeden z otrzymanych kompleksów dwurdzeniowych wykazuje aktywność porównywalną do szeroko stosowanej cis platyny.

W kolejnym etapie prac, w wyniku reakcji transamidowania, doktorantka otrzymała metaloorganiczne koniugaty penicyliny i ampicyliny. Otrzymane połączenia zostały wyczerpująco scharakteryzowane spektroskopowo, a badania aktywności przeciwbakteryjnej dowiodły za kompleks penicyliny z fragmentem ferrocenylowym należy do najaktywniejszych antybiotyków metaloorganicznych.

Część badań własnych doktorantka kończy krótkim podsumowaniem, w którym zawarła również garść nowych, nie opublikowanych jeszcze, informacji o wynikach aktywności przeciwnowotworowej i przeciwbakteryjnej otrzymanych bioorganokoniugatów.

Jak już wspomniałem Pani mgr Joanna Skiba jest współautorką sześciu prac oryginalnych w renomowanych czasopismach chemicznych. Dorobek publikacyjny bardzo dobrze świadczy o wadze podjętych przez doktorantkę problemów.

Podsumowując uważam, że praca doktorska mgr Joanny Skiby zasługuje na ocenę bardzo dobrą. Tematyka pracy została dobrze pomyślana, a zakreślony plan badań był konsekwentnie realizowany przez doktorantkę. Przedstawiony w pracy materiał badawczy został zebrany i opisany w stosunkowo niedługim czasie co świadczy o dużej sprawności manualnej i intelektualnej doktorantki. Jestem przekonany, że rozprawa doktorska mgr Joanny Skiby spełnia wszelkie wymagania Ustawy o Tytule Naukowym i Stopniach Naukowych i w konsekwencji wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu.

Bartłomiej Furman

