



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Łódź, 17.10.2020 r.

Dr hab. inż. Katarzyna Błażewska
Instytut Chemii Organicznej
Politechnika Łódzka
katarzyna.blazewska@p.lodz.pl

*Recenzja pracy doktorskiej mgr. Bartosza Łukasza Bieszczada zatytułowanej:
“Układy dibenzodiazocynowe jako dogodne struktury uprzywilejowane, użyteczne w
projektowaniu związków aktywnych biologicznie”*

Pan mgr Bartosz Bieszczad wykonał pracę doktorską pod opieką Prof. dr. hab. Wojciecha Bala i Dr. Adama Mieczkowskiego w Zakładzie Biofizyki w Instytucie Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Autor podjął się syntezy nowych asymetrycznych dilaktamowych układów trójcyklicznych o budowie dibenzo[*b,f*][1,5]diazocyny oraz dibenzo[*b,f*][1,4]diazocyny, zawierających ośmioczłonowy centralny pierścień. Zainteresowanie Autora tego typu analogami wynikało z faktu, że w literaturze istnieje niewiele doniesień nt. syntezy takich układów, a prace w większości poświęcone są związkom symetrycznie podstawionym. Ponadto, trójcykliczne analogi powyższych związków, zawierające mniejszy pierścień centralny (5-, 6-, 7-członowy) wykazują aktywność wobec receptorów serotoninowych, dopaminowych, histaminowych, jak również zostały przebadane pod kątem aktywności względem HDAC. Dlatego podjęty przez Pana Bieszczada kierunek badań jest jak najbardziej uzasadniony, a cel i założenia pracy zostały jasno sformułowane.

Rozprawa doktorska mgr. Bartosza Bieszczada liczy 170 stron i została napisana w zgodzie z klasycznym układem rozprawy doktorskiej. Autor wyróżnił 9 rozdziałów, wśród których znalazły się: streszczenie (w języku polskim i angielskim), przegląd literatury (32 strony), cel (2 strony) badania własne (48 stron), część eksperymentalna (68 stron), podsumowanie, dorobek naukowy i bibliografia (73 pozycje).

Wstęp literaturowy jest przeglądem wybranych publikacji nt. układów trójcyklicznych występujących w lekach stosowanych w terapiach wybranych chorób układu nerwowego. Opis ten pokazuje, że układy trójcykliczne, posiadające pięcio-, sześć- czy siedmioczłonowe pierścienie centralne, często wykazują działanie na receptory oddziałujące z cząsteczkami neurotransmiterów. Uważam, że ośmiostronicowy wstęp

części literaturowej jest zbyt popularnonaukową opowieścią o chemii organicznej i związkach psychoaktywnych jak na tego typu rozprawę naukową. Jednak pozostałe 24 strony opisują już w sposób bardziej adekwatny dotychczasowe osiągnięcia na tym polu, choć cytowania często nie pochodzą z najnowszej literatury (23 pozycje sprzed 2000 roku). To rodzi pytanie, czy prace nad poszukiwaniem nowych układów tego typu nie są ostatnio zbyt popularne.

Swoje badania Autor w pierwszej kolejności poświęcił poszukiwaniu i optymalizacji metod syntezy analogów zawierających ośmioczłonowy bilaktamowy pierścień centralny. Po potwierdzeniu skuteczności zaproponowanych podejść dla ponad 20 zróżnicowanych strukturalnie analogów, Pan Bartosz Bieszczad poddał otrzymane związki dalszej funkcjonalizacji, z reguły *N*-alkilowaniu, znacząco rozszerzając zbiór otrzymanych związków. Służyło to poszukiwaniu analogów trójcyklicznych leków antydepresyjnych oraz pochodnych będących potencjalnymi inhibitorami znanego celu terapeutycznego, deacetylazy histonowej HDAC. Wprowadzone łączniki alkilowe (różnej długości) były sfunkcjonalizowane ugrupowaniami w rodzaju grupy dimetyloaminowej, piperazyny, czy też kwasu hydroksamowego. Syntezy zostały przeprowadzone w sposób systematyczny, co umożliwiło jasną identyfikację optymalnej długości łącznika zależnie od celu biologicznego. Doktorant rozszerzył gamę związków o analogi zawierające jako centralny pierścień, również układy monolaktamowe. Zdaniem Recenzentki w badaniach własnych Autor często zbyt szczegółowo opisuje procedury syntetyczne (np. str. 49, 51, 53). Ponieważ procedury ekstrakcji i wyodrębniania związków nie wydają się niestandardowe, ograniczyłabym ich opis do części eksperymentalnej, dając w części „Badania własne” więcej miejsca na inne dywagacje, przykładowo te dotyczące tworzących się produktów ubocznych czy pośrednich. Autor zarówno szczegółowym opisem NMR otrzymanych związków jak i analizą rentgenostrukturalną wykazał, że nie stanowi to dla Niego problemu i prawdopodobnie uznał pewne rzeczy za „oczywiste”, podczas gdy dla Czytelnika takimi one być nie muszą.

Osobną część pracy stanowią badania zmierzające do ustalenia struktur krystalograficznych związków oraz ich aktywności biologicznej. Na uwagę zasługuje szeroka współpraca z zespołami o różnej specjalizacji jeśli chodzi o cele biologiczne, co dodatkowo uwiarygadnia otrzymanywane wyniki. Choć badania te zostały wykonane we współpracy (którą Autor jasno definiuje w odpowiednich miejscach swojej pracy), to Autor zawarł je w doktoracie, co uważam za słuszne i cenne, bo zabieg ten

uwypukla aspekt aplikacyjny rozprawy. Należy podkreślić, że wśród zsyntezowanych przez Doktoranta związków znalazły się takie, które swoimi właściwościami biologicznymi przewyższają aktywność związków referencyjnych, oczywiście w zastosowanych modelach biologicznych, co otwiera możliwość ich dalszych badań.

Rozprawa doktorska jest napisana dobrą polszczyzną, choć Autor nie ustrzegł się pewnych wyrażeń „slangowych”, w rodzaju: str. 46: „sprzęgania z niezabezpieczonym kwasem”, str. str. 42: „Związki [...] pokazują i udowadniają, że [...]”; str. 78: „Na pierwszy rzut oka...”; str. 86: „w assayu”. Niefortunne wydaje się określenie ze strony 34 dotyczące iminy „różnica polega na zastąpieniu układu *iminy z wiązaniem podwójnym* układem laktamowym”.

Poniżej przedstawiam również kilka sugestii, które potencjalnie mogą poprawić odbiór pracy.

1) Związki z reguły są prezentowane na schematach tylko raz. W niektórych przypadkach, wcześniej podane struktury są przywoływane znacznie później w pracy (np. str. 34, odwołanie do związków **53** i **52** ze strony 24). Ze względu na to, że służyć to ma porównaniu struktur i znalezieniu różnic/podobieństw, czytelnikowi byłoby wygodniej, gdyby struktura była przywołana po raz kolejny.

2) Zamiast definiować związki w tekście pełnymi nazwami (np. str. 56), polecam definiowanie podstawników na schemacie (np. schemat 10), co jest bardziej przejrzystą metodą prezentacji. Podobna uwaga dotyczy prezentacji związków w części eksperymentalnej. Zdaniem Recenzentki wygodniej jest zasilić nazwę związku odpowiednim numerem (np. str. 94-95).

3) Str. 90, tab. 12: co oznaczają liczby w tabeli? Czy to są stężenia? Jaka jest jednostka?

4) Zabrakło zdefiniowania zestawu Sigmę Aldrich, który wykorzystano do badania aktywności pod kątem inhibicji HDAC? (str. 85, 88, str. 158).

5) Odnośniki literaturowe zostały przedstawione w nietypowym jak na publikacje naukowe formacie (pełna nazwa czasopisma).

W czasie obrony proszę Doktoranta o odniesienie się do następujących pytań:

a) str. 30: „Klotiapina **69** [...] posiada dodatkowy atom chloru w pierścieniu benzenowym [...]” Jest to charakterystyczny element związków opisywanych w tej pracy (np. **14**, **15**, **23**, **34**, **36**, **40**, **41**, **56**, **57**, **66**, **67**, **80**). Czy znana jest przyczyna pozytywnego wpływu obecności tego atomu na aktywność (czy inną właściwość) tych związków?

b) str. 59: jaki jest dowód na powstawanie związku **176** ze związku **114**? Jak do tego przegrupowania może dochodzić?

c) na stronie 60 Autor pisze o dwóch konformerach związku **182**, skłaniając się ku preferowanej formie U. Co za tym przemawia? Czy tylko analiza rentgenograficzna kryształu? Rysunek 37, który ma tę analizę wspierać, nie wydaje się pokazywać pełnej konformacji Z (z grupami benzyłowymi), stąd trudniej ją porównać z konformacją U.

d) na stronach 80-81 Autor odnosi się do mechanizmu działania dibenzepiny **79**. Jaki jest proponowany powszechnie mechanizm i czy badania Autora poddają w wątpliwość dotychczasowe wyniki, czy też je uzupełniają?

e) Analizując reakcję ze strony 47, schemat 4, Autor powołuje się na dwie hipotezy dotyczące struktury związku pośredniego (struktury **108** i **111**). Co przemawia za preferencją Autora dla struktury **111**?

Chciałabym podkreślić, że uwagi zawarte w niniejszej recenzji nie umniejszają mojej wysokiej oceny przedstawionej pracy, a mają jedynie na celu wywołanie dyskusji naukowej.

Mgr Bartosz Łukasz Bieszczad jest młodym naukowcem o bardzo dobrym dorobku naukowym, na który składa się osiem prac opublikowanych w latach 2015-2020 w renomowanych czasopismach. Cztery prace pochodzą z bieżącego roku i dotyczą tematu pracy doktorskiej Pana Bieszczada. O Jego znaczącej roli w wykonywanych badaniach świadczy pierwsza pozycja na liście autorów i bycie autorem korespondencyjnym w niektórych pracach. Na uznanie zasługuje fakt uzyskania przez mgr. Bartosza Bieszczada Diamentowego Grantu.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że praca mgr. Bartosza Łukasza Bieszczada spełnia kryteria ustawowe stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym wnoszę o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów postępowania doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom przeprowadzonych badań, aktualność tematyki badawczej i walory aplikacyjne wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.