



Warszawa 10 maja 2021 r.

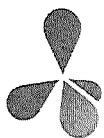
Recenzja

Pracy doktorskiej magister Natalii Buszty
zatytułowanej „Nowe pochodne aminopropan-2-olu jako potencjalne β -blokery”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Natalii Buszty została wykonana w Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej pod kierunkiem dr hab. inż. Grażyny Groszek jako promotora i dr inż. Agaty Bajek-Bil pełniącej rolę promotora pomocniczego. Badania przeprowadzone przez doktorantkę są częścią prac prowadzonych w zespole doktor Groszek, dotyczących strategii syntezy strukturalnie zróżnicowanych połączeń o rdzeniu aminopropan-2-olu. Związki tego typu posiadają silne działanie biologiczne, a wiele z nich to leki β -adrenolityczne (β -adrenolityki), potocznie zwane jako β -blokery. Od końca lat siedemdziesiątych XX wieku do chwili obecnej β -blokery są jednymi z najważniejszych leków stosowanych w kardiologii, wykorzystywanymi zwłaszcza w chorobie niedokrwiennej serca, zaburzeniach rytmu, nadciśnieniu tętniczym i przy niwelowaniu objawów stresu. Tylko te wymienione wskazania medyczne czynią leki oparte na aminopropan-2-olu kluczowymi we współczesnych terapiach kardiologicznych, a poszukiwania nowych generacji β -adrenolityków skupiają badaczy akademickich jak i naukowców pracujących w laboratoriach przemysłowych. Zatem badania podjęte przez Panią Busztę są logicznym i potrzebnym przedsięwzięciem badawczym.

Praca mgr Natalii Buszty jest zredagowana w sposób typowy, choć dokument, co warto pochwalić, nie jest nadmiernie obszerny i „przegadany”. Rozprawa doktorska została przygotowana w formie 154 stronicowej dysertacji podzielonej na 5 głównych rozdziałów. Ich lektura pozwala czytelnikowi na zapoznanie się z celami i uzasadnieniem podjętych badań, znaczeniem w kontekście dostępnych danych literaturowych, omówieniem wyników badań własnych wraz z podsumowaniem i wnioskami oraz zestawieniem bibliografii, z której korzystała Doktorantka. Już na wstępie pragnę zaznaczyć, że cały tekst napisany jest dobrym i barwnym językiem adekwatnie relacjonującym trudy z jakimi Autorka spotkała się podczas wykonywania zaplanowanych eksperymentów.

W jednostronicowym wstępie doktorantka jasno podaje cel pracy, a jest nim otrzymanie nowych potencjalnych leków z grupy β -blokerów. Następny rozdział liczący 40 stron jest częścią



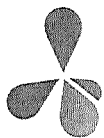
literaturową podzieloną na dwa podrozdziały. Pierwszy to podane w sposób skondensowany lecz czytelny współczesne trendy w projektowaniu i syntezie leków. Drugi, bezpośrednio związany z częścią badań własnych, omawia metody wprowadzania ugrupowania hydroksylowego do związków aromatycznych. Na pierwszych stronach części literaturowej doktorantka zapoznaje nas z etapami odkrywania leków od koncepcji do otrzymania cząsteczki. Od cząsteczki do rejestracji produktu, aż po jego komercjalizację. Każdemu z tych etapów poświęca kilka zdań zatrzymując się chwilę dłużej nad omówieniem specyfiki poszczególnych faz badań klinicznych. Całość jest jasna i przejrzysta. Kolejny podrozdział omawia źródła pozyskiwania substancji leczniczych. Nie zaskakuje stwierdzenie, że źródłem tym jest Natura. Doktorantka jako przykłady leków wytwarzanych przez mikroorganizmy podaje cyklosporynę i neomycynę. Czemu nie penicyliny! Jako inne źródła wymienia materiał roślinny i zwierzęcy różnych biotopów.

Związki naturalne stanowią podstawowe źródło struktur wiodących dla większości farmaceutyków. W oparciu o te struktury i znajomość biologii molekularnej generujemy biblioteki niskocząsteczkowych związków chemicznych wśród których mamy nadzieję znaleźć ten aktywny, selektywny i bezpieczny. Metody poszukiwań, ujęte w precyzyjne algorytmy, doktorantka omawia na kolejnych stronach pracy. Rozdział kończy omówieniem jednego z pierwszych przykładów wykorzystania obszaru sztucznej inteligencji - uczenia maszynowego w celu projektowania aktywnych molekuł bez bycia zaprogramowanym przez człowieka do tego celu.

Na kolejnych kilku stronach doktorantka omawia teorię receptorową i układ adrenergiczny przybliżając nam historię odkrycia i rozwoju pierwszych generacji β -blokerów.

Druga część wstępu literaturowego wiąże się bezpośrednio z tematyką badań własnych i dotyczy metod otrzymywania fenoli i naftoli. Autorka omawia przemysłowe (proces Hocke'a, Dow) metody hydroksylowania związków aromatycznych, by przejść do metod laboratoryjnych z przegrupowaniem Friesa, reakcją Dakina, Baeyera-Villigera i enzymatycznym hydroksylowaniem związków aromatycznych na czele. W opinii recenzenta trochę zabrakło szerszego spojrzenia na proces tworzenia hydroksyloarenów. W przygotowanym przeglądzie nie uświadczyłem klasycznego hydroksylowania Sandmayera, a katalityczna dehydrogenatywna aromatyzacja i utlenianie anodowe zostały wspomniane tylko mimochodem. Te niewielkie zarzuty stawiam wyłącznie z obowiązku recenzenta by dowieść, że uważnie przeczytałem tekst. Nie obniżają one dobrej oceny przygotowanego dokumentu.

Wyniki badań własnych zawarła Autorka w następnym rozdziale. W jego pierwszej części Doktorantka prezentuje znane strategie syntezy β -blokerów opartych na farmakoforze aminopropan-2-olu. Dzieli strukturę β -adrenolityków na trzy fragmenty krytycznie omawiając



literaturowe syntezy każdego z nich. Z planem prac laboratoryjnych zapoznajemy się na stronie 68. Inspiracją trudu badawczego podjętego przez Doktorantkę są wcześniejsze wyniki prac z grupy profesor Groszek. Zaplanowane struktury mają składać się z *lewej strony* z pierścienia indolowego, z *prawej* zaś z 1,2-dihydroksynaftalenu, a elementem łączącym je w całość będzie generowany w wyniku łączenia strony lewej z prawą chiralny fragment farmakoforu - aminopropan-2-olu. Plan syntetyczny opiewał na 12 nowych pochodnych racemicznych jak i enancjomerycznie czystych.

Autorka dysertacji pracę swą rozpoczęła od opracowania dogodnej metody syntezy selektywnie zabezpieczonych 1,2-dihydroksynaftalenów. Ten stosunkowo proste związki były kilkakrotnie przedmiotem doniesień literaturowych. Negatywna weryfikacja wyników literaturowych skłoniła Doktorantkę do opracowania oryginalnej metody syntezy tego typu połączeń. W wyniku dość agresywnej optymalizacji opracowała ona użyteczną metodę syntezy selektywnie zabezpieczonych (w postaci eterów metylowych lub benzylowych) dihydroksynaftalenów, by następnie sfunkcjonalizować je fragmentem etyloaminowych. Wszystkie etapy syntetyczne zostały wiarygodnie opisane, a analizy otrzymanych produktów nie budzą wątpliwości. Kluczowym etapem syntezy nowych β -blokerów było otrzymanie farmakoforu udekorowanego fragmentem indolowym z jednej i hydroksynaftalenem z drugiej strony. W tym przypadku naturalnym wydało się wykorzystanie odpowiednich oksiranów dostępnych w formie racemicznej jak i enancjomerycznie czystej. Reakcje otwarcia pierścienia epoksydu nukleofilem aminowym przebiegała bez problemu dając oczekiwane produkty. Etapem kończącym syntezę nowych β -blokerów było odbezpieczenie funkcji hydroksylowej naftolu.

Otrzymane związki zostały poddane wstępnym badaniom farmakologicznym w kierunku ich aktywności antagonistycznej receptora β_1 -adrenergicznego. Przeprowadzone w Pracowni Wstępnych Badań Farmakologicznych Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UJ badania dowiodły umiarkowanej aktywności nowych β -blokerów.

Kolejny rozdział dysertacji to część eksperymentalna. Doktorantka zamieściła w nim opisy wykorzystanych reagentów, rozpuszczalników oraz procedury eksperymentalne. W rozdziale tym znajdują się również dane spektralne (^1H , ^{13}C NMR i IR) oraz spektrometrii mas dla wszystkich otrzymanych połączeń. Na podstawie analizy danych zamieszczonych w części eksperymentalnej dysertacji można stwierdzić, że Doktorantka jest dobrze przygotowana do samodzielnej pracy eksperymentalnej i umie w sposób precyzyjny przedstawiać ich wyniki. Potrafi stosować różnorodne techniki analityczne i na ich podstawie charakteryzować otrzymane produkty. Opisy procedur eksperymentalnych są precyzyjne i umożliwiają ich odtworzenie przez innych eksperymentatorów.



Jedynym zastrzeżeniem do tej partii tekstu jest brak opisu analiz HPLC, o których wspomina Autorka pod tabelą 3.3.

Prace kończą stronicowe streszczenia w języku polskim i angielskim i wykaz dorobku naukowego Doktorantki.

Podsumowując uważam, że praca doktorska mgr Natalii Buszty zasługuje na ocenę dobrą. Tematyka pracy została dobrze pomyślana, a określony 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 Natalii Buszty spełnia wszelkie wymagania Ustawy o Tytule Naukowym i Stopniach Naukowych. Z pełnym przekonaniem rekomenduję Radzie Dyscypliny inżynieria chemiczna Politechniki Rzeszowskiej dopuszczenie jej Autorki mgr Natalii Buszty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bartłomiej Firwana