



## RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Pawła Brzezińskiego zatytułowanej  
"SYNTEZA ANALOGÓW 2-METYLENO-19-NORKALCYTRIOLU ZE  
ZMODYFIKOWANYM ŁAŃCUCHEM BOCZNYM"

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr Pawła Brzezińskiego została przygotowana w Pracowni Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej, Zakładu Chemii Organicznej i Technologii Chemicznej Uniwersytetu Warszawskiego. Promotorem rozprawy jest Pan Prof. dr hab. Rafał R. Siciński.

Już pobieżne przejrzanie pracy spowodowało moje spore zainteresowanie badaniami przeprowadzonymi przez Doktoranta. Jest to praca z zakresu zaawansowanej syntezy organicznej, ukierunkowana na stworzenie nowej „kolekcji” (powinienem powiedzieć „biblioteki”) pochodnych tytułowego kalcytriolu, pochodnej witaminy D<sub>3</sub>, a celem strategicznym było oszacowanie aktywności biologicznej otrzymanych połączeń i potencjalne wykorzystanie w terapii. Jak widać – praca zaplanowana precyzyjnie, jasno określony cel, a następnie włożona w jego realizację gigantyczna praca chemika syntetyka przyniosła moim zdaniem znakomity efekt.

Tematyka pracy jest niewątpliwie zainspirowana wieloletnimi badaniami Promotora, profesora Rafała Sicińskiego, jednego z głównych „graczy” w badaniach analogów i pochodnych bazujących na witaminie D<sub>3</sub>, jako podstawowym „konceptyjnym” substracie badań. Dodając do tego iż współpraca naukowa z ośrodkami zewnętrznymi (przede wszystkim z grupą Profesora Hectora F. De Luca z University of Wisconsin -Madison) rozwija się, czego dowodem są pojawiające się wspólne publikacje, pokazuje że Doktorant przy realizacji zagadnień które miał rozwiązać w doktoracie był w grupie do tego znakomicie merytorycznie przygotowanej.

Nie oznacza to absolutnie, że jego praca była replikacją badań wcześniejszych, natomiast w wielu przypadkach mógł już korzystać z gotowych i opracowanych procedur syntetycznych, co zresztą czyni opatrując procedury odpowiednimi przypisami.

Tytuł pracy wskazuje kalcytriol jako podstawowy „konceptyjny” substrat, który w wyniku wielu złożonych procedur syntetycznych zostanie przekształcony w szereg nowych pochodnych. Strukturalnie są to pochodne kalcytriolu z wprowadzonymi do struktury łańcuchami bocznymi (analogi GEMINI), o różnej długości łańcucha i obecności grup funkcyjnych. Autor podaje, że decyzję o syntezie takich a nie innych struktur podjął po uzyskaniu wyników z numerycznego dokowania konkretnych struktur pochodnych kalcytriolu do „kieszeni” receptora VDR (*Vitamin D Receptor*). Przesłanki uzyskane z tych obliczeń były inspiracją do przeprowadzenia syntezy konkretnych związków, a jako swoisty deser pojawiły się badania biologiczne, które miały zweryfikować przyjęte założenia. Jak widać, ten skrótowy opis to kompletna, bardzo ambitna koncepcja postawionego problemu badawczego, którego rozwiązania podjął się doktorant – pan mgr Paweł Brzeziński.

Sama synteza okazała się zadaniem trudnym, a przede wszystkim pracochłonnym. Zaplanowane pochodne kalcytriolu Autor postanowił otrzymać na drodze syntezy, jak sam nazywa konwergentnej, czyli upraszczając terminologię budując istotne fragmenty cząsteczki oddzielnie a następnie łącząc je w zaplanowaną całość. Tych koniecznych do syntezy syntonów było trzy lub cztery. Tak więc pierścienie C i D uzyskiwał z dostępnej witaminy D, segment pierścienia A to odpowiedni tlenek fosfiny (związek 54) który był w reakcji Homera – Wittiga konwergentnie łączony z pierścieniami C-D *via* karbonyl w pierścieniu C. Kolejne syntony - łańcuchy „boczne” o precyzyjnie zaplanowanej strukturze były wprowadzane w ostatnim etapie na drodze kondensacji. To był finalny etap syntezy związków potrzebnych do testów biologicznych. Ten fragment stanowi rzeczywiste *novum* problemu badawczego, gdyż prowadzi do uzyskania związków – pochodnych kalcytriolu - w których łańcuch boczny zdolny byłby do kompleksowania atomów metali (np. Pt). Ten fragment zaciekał mnie najbardziej i ze sporym zaskoczeniem odczytałem, że mozolnie otrzymany związek (związek 209) bardzo słabo łączy się z VDR; czyli jego wykorzystanie do transportu Pt(II) okazało się nierealne (a marzył się lek analogiczny do *cis*-platyny). (*Nota bene*: na str. 52 występują dwa związki oznaczone numerem 209, tym drugim jest geraniol). Podziwiam hart ducha Doktoranta, gdy po wykonaniu ogromnej pracy okazało się, że efekty i aktywność biologiczna nie jest niestety taka jakiej oczekiwał.

Pomysłem kolejnym, i tym razem zrealizowanym z sukcesem była synteza analogów kalcytriolu z dwa łańcuchami bocznymi (GEMINI). Wyniki w tym zakresie zostały opublikowane. Tutaj, jak oceniam, najciekawsze rezultaty uzyskał Doktorant badając związki 232 i 233, które stosunkowo efektywnie wiązały się z receptorem VDR i na nich zbudował dalsze badania (jeszcze niedokończone) aktywności biologicznej.

Nie czuję się ekspertem kompetentnym do recenzowania przeprowadzonych testów biologicznych i w tym zakresie pozostawię opinię innym recenzentom. Jeśli zaś idzie o syntezę organiczną, jej przeprowadzenie, przedstawienie wyników, jestem pod ogromnym wrażeniem rozległości wiedzy i doświadczenia w tym zakresie Doktoranta. Dysertacja to nie tylko wykonanie kilkunastu wieloetapowych syntezy, ale w tym przypadku jest to gargantuiczna, żmudna praca w obszarze po którym Doktorant porusza się pewnie i wykazuje ogromne doświadczenie.

Tak więc oceniając ogrom włożonej pracy, bardzo rzetelną analizę jak i przedstawienie wyników nie mam najmniejszych wątpliwości, że Doktorant jest już doświadczonym badaczem, umiejętnie posługującym się współczesnymi narzędziami badawczymi jak i wiedzą z zakresu zaawansowanej syntezy organicznej i to w stopniu znacznie wyższym niż wymaga tego Ustawa o Stopniach i Tytule Naukowym.

Praca jest dość zwięzła, mimo iż obejmuje prawie 160 stron w tym cytowana literatura to 134 odnośników literaturowych. Po krótkim WSTĘPIE pojawia się CZĘŚĆ LITERATUROWA (około 40 stron), a następnie omówienie BADAŃ WŁASNYCH (w tym bloku zawarty jest także CEL PRACY). Omówienie BADAŃ WŁASNYCH to najciekawsza i najcenniejsza część dysertacji zawierająca krytyczne omówienie przeprowadzonych syntez. Objętościowo jest to kolejne około 50 stron a merytoryczna zawartość jest bardzo wysoka. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA (wolałbym bardziej polską wersję CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA) czyli opis stosowanych procedur, stosowanej aparatury etc. czyli nieodzowne dla powtórzenia eksperymentu dane zajmują kolejne około jednej trzeciej całości. Rozprawę kończy LITERATURA., Streszczenie w języku angielskim zamieszczono na początku, jak i dokonania publikacyjne Doktoranta, udział w konferencjach naukowych.

Praca została napisana w sposób przejrzysty i precyzyjny, szata graficzna jest elegancka. Nie znalazłem w niej wielu błędów edytorskich, które z powodów oczywistych recenzent winien wskazać, aby potwierdzić ze przestudiował pracę. Oczywiście w tak bogatej pracy łatwo o przeoczenie, kolokwializm lub jakiś błąd, ale tego jest niewiele. Zauważyłem kilka nieprecyzyjnych określeń, wynikających chociażby trochę z żargonu laboratoryjnego. Nie ma to jednak znaczenia przy mojej ocenie pracy. Praca jest napisana bardzo starannie, precyzyjnie, ale to wcale nie ułatwia czytającemu lektury (zwłaszcza w szukaniu konkretnej struktury poddanej odpowiedniej reakcji). W pracy oznaczono numerami 280 różnych związków/struktur, które nie zawsze są „pod ręką” gdy czytamy opis konkretnej procedury syntetycznej, czy dyskusję omawianej reakcji. Najczęściej zmusza to po poszukiwaniu danej struktury. Bardzo pomocne w tym zakresie są schematy 49-58 (*nota bene* umieszczone na zakończenie Podsumowania), ale na pewno nie obejmują one wszystkiego. Mógłbym w tym miejscu stwierdzić, że szkoda że Autor nie sporządził syntetycznej „mapy drogowej” swojej pracy, ale jednocześnie rozumiem Go, bo dla niego było przecież oczywiste, że przykładowo: związek 239 daje produkt 230, a ten z kolei po sprzęganiu przechodzi w 240.

Nie chcę, aby drobiazgi (gdyż są to wg mnie drobiazgi) deprecjonowały wartość pracy. Dawno nie czytałem tak rzetelnej pracy syntetycznej. Na koniec moich uwag dotyczących redakcji chciałbym jedynie podzielić się sympatycznym nad wyraz stwierdzeniem Doktoranta, o „obecności solwatowanych elektronów w roztworze” (str. 55, u góry).

Czytając rozprawę nasunęły się drobne uwagi wymagające komentarza. Myślę, że Doktorant jest dość ostrożny przy formułowaniu tez dotyczących swoich badań i obserwacji które poczynił. Ostatnie stwierdzenie PODSUMOWANIA mówi:” Prowadzone badania dostarczyły (*przesłanek do*) wyznaczenia nowego nurtu w badaniach biologiczno

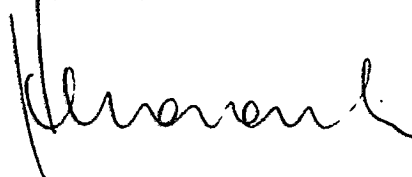
chemicznych nowych analogów 19-norkalcetriolu.” A czy Doktorant mógłby sam pokusić się o taką sugestię: o jakie nowe związki może warto zabiegać...?

Synteza prowadzona była w skali miligramowej (za wyjątkiem podstawowych substratów). Produkty były izolowane, oczyszczane i zostały starannie scharakteryzowane (podstawowym narzędziem był NMR). Jako test alternatywny dla analizy elementarnej stosowano HR MS. To wszystko dodatkowo świadczy o znajomości warsztatu chemika syntetyka tworzącego „nową materię”.

Pan mgr Paweł Brzeziński jest współautorem 9 publikacji, opublikowanych w specjalistycznych periodykach naukowych w latach 2017 -2020 (tyle dokumentacja doktoratu). Z tego zestawu dwie prace są wskazane jako bezpośrednio związane z tematyką doktoratu; jest w nich zresztą „pierwszym” Autorem. Pozostałe publikacje także dotyczą ogólnej tematyki związanej z witaminą D<sub>3</sub>, jednak jak mniemam jest to to prostu eleganckie dostrzeżenie współpracy w grupie badawczej przez innych współautorów. Również należy dostrzec aktywność doktoranta i jego czynne uczestnictwo w specjalistycznych konferencjach naukowych.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana mgr Pawła Brzezińskiego spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. Nr 65, poz.595 z 16 kwietnia 2003 z późniejszymi zmianami w Dz. U. z 2005 r. nr 164, poz. 1365) „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, o czym wspominałem wcześniej w recenzji wnioskuję o uznanie pracy za wyróżniającą (odpowiedni wniosek w załączeniu)



Poznań, 7 lutego 2021 roku



Wniosek

o wyróżnienie rozprawy doktorskiej pracy doktorskiej mgr Pawła Brzezińskiego  
z tytułowanej

**"SYNTEZA ANALOGÓW 2-METYLENO-19-NORKALCYTRIOLU ZE  
ZMODYFIKOWANYM ŁAŃCUCHEM BOCZNYM"**

Korzystając z możliwości, jak i stosując się do procedury wyróżniania prac doktorskich przez Radę Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Warszawskiego pragnę jako recenzent, wnioskować o wyróżnienie pracy doktorskiej z tytułowanej SYNTEZA ANALOGÓW 2-METYLENO-19-NORKALCYTRIOLU ZE ZMODYFIKOWANYM ŁAŃCUCHEM BOCZNYM, wykonanej przez mgr Pawła Brzezińskiego

Jak stwierdziłem w przygotowanej recenzji: „..oceniając ogrom włożonej pracy, bardzo rzetelną analizę i przedstawienie wyników nie mam najmniejszych wątpliwości, że Doktorant jest już doświadczonym badaczem, umiejętnie posługującym się współczesnymi narzędziami badawczymi, jak i wiedzą z zakresu zaawansowanej syntezy organicznej i to w stopniu znacznie wyższym niż wymaga tego Ustawa o Stopniach i Tytule Naukowym.”

Szczegółowe uzasadnienie wniosku musi w moim przekonaniu uwzględniać dokonania Doktoranta jakimi są:

- Wykonanie szeregu wieloetapowych syntez analogów witaminy D<sub>3</sub> ukierunkowanych na otrzymanie biblioteki nowych związków o potencjalnym zastosowaniu jako leki.
- Wykorzystanie w planowaniu syntez wyników bazujących na wcześniej wykonanym modelowaniu numerycznym potencjalnych połączeń i ich dokowaniu do VDR.
- Zrealizowania koncepcji zsyntezowania pochodnych kalcytriolu z łańcuchami bocznymi, w tym grupami funkcyjnymi zdolnymi do kompleksowania jonów metali (np. Pt<sup>+2</sup>) jako potencjalnie użyteczny transport leku.

Niewątpliwym argumentem uzasadniającym wniosek jest bez wątpliwości fakt, że mgr Paweł Brzeziński opublikował dotychczasowe rezultaty prac syntetycznych i pomiarów aktywności biologicznej łącznie w dziewięciu współautorskich publikacjach. Dwie publikacje, zgodnie z deklaracją Doktoranta, stanowią znaczącą część wykonanego doktoratu (w tych publikacjach jest „pierwszym autorem”).

Gorąco popieram wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Poznań, 8 lutego 2021 r.