

Dr hab. Bogusław Kryczka  
emerytowany profesor Uniwersytetu Łódzkiego  
91-161 Łódź, ul. Mencla 18  
tel. 42 663 90 73 , kom.: 600 824 616  
E- mail : [bkryczka@uni.lodz.pl](mailto:bkryczka@uni.lodz.pl)

Łódź, 04.04.2015



**Recenzja rozprawy doktorskiej**  
**mgr inż. Katarzyny Komor pt.:**  
***"Badania nad otrzymywaniem i zastosowaniem cukrów nienasyconych w syntezie glikokoniugatów"***

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Katarzyny Komor zrealizowana została na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w zespole Profesora Wiesława Szeji i pod Jego promotorskim kierunkiem. Praca ta stanowi szeroki fragment dużego projektu badawczego od szeregu lat realizowanego w wyżej wymienionym zespole a dotyczącym bardzo ważnej grupy związków, jakimi ze względu na swoje rozliczne funkcje biologiczne są glikokoniugaty różnych typów. O trafności wyboru tematu tej pracy doktorskiej, głównie ze względu na aktualność badań nakierowanych na możliwość zastosowania uzyskanych wyników w projektowaniu i syntezie nowych chemoterapeutyków, stanowi między innymi uzyskanie finansowania zaplanowanych badań z wielu unijnych źródeł. Przedstawiony do finansowania do różnych konkursów projekt badań przechodził przez sito recenzji, uzyskując finansowanie w trzech Programach Kapitału Ludzkiego i w największym z nich Projekcie Operacyjnym Innowacyjna Gospodarka POIG.01.01.02-14-102/09 „Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej”.

Wśród nielicznych grup badawczych zajmujących się w Polsce tematyką chemii cukrów, ważnymi sukcesami w tej dziedzinie wyróżnia się zespół Profesora Wiesława Szeji z Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej. Publikowane od wielu lat prace Profesora Szeji potwierdzają jego istotny wkład w badaniach tak ważnej klasy związków, jakimi bez wątpliwości są węglowodany. W zespołach kierowanych przez Promotora tej pracy podejmowane były różne aspekty chemii cukrów, ze szczególnym uwzględnieniem poszukiwania nowych dogodnych i poddających się stereokontroli metod syntezy: glikozydów, di- i polisacharydów oraz glikokoniugatów o rozbudowanej strukturze i ważnych biologicznych aktywnościach. Współpraca z profesorem Gryniewiczem nakierowana na syntezę i badania biologiczne *O*-glikozydów polifenoli z grupy flawonoidów wykazały ich wysokie działania cytostatyczne i cytotoksyczne w warunkach *in vitro*. Mniej zadowalające działania takich glikokoniugatów z wiązaniem *O*-glikozydowym w warunkach *in vivo* zachęciło członków zespołu Profesora Szeji do opracowania syntezy szeregu podobnych *C*-glikozydów z wiązaniem mniej podatnym na hydrolizę w warunkach fizjologicznych. Potwierdzone aktywności cytostatyczne i cytotoksyczne połączeń cukrów z pochodnymi flawonoidów i izoflawonoidów ( w tym pochodnych genisteiny i daidzeiny) stały się polem badań niejednego zespołu zajmującego się poszukiwaniem nowych chemoterapeutyków do leczenia chorób nowotworowych. Ta tematyka badawcza od dłuższego już czasu stanowi główny nurt badań prowadzonych pod kierunkiem prof. Wiesława Szeji.

Celem zaplanowanych przez Doktorantkę badań było opracowanie dogodnych metod syntezy szerokiej gamy związków biologicznie aktywnych cukrowych pochodnych o rozbudowanej strukturze i uzyskanie dużej biblioteki takich pochodnych z przeznaczeniem ich do badań biologicznych. Główna strategia syntezy planowanych glikokoniugatów zakładała uzyskanie chironów cukrowych w formie glikozydów cukrów nienasyconych i nienasyconych disacharydów, zawierających funkcje

umożliwiający ich łączenie z innymi związkami biologicznie aktywnymi. Wybór cukrów nienasyconych do realizacji tak postawionego celu znajduje pełne uzasadnienie ze względu na wielokierunkową możliwość wykorzystania wiązania nienasyconego w reakcjach (w tym także stereoselektywnych) prowadzących do dużej gamy biologicznie aktywnych glikokoniugatów. Trafny wybór celu badań nie oznacza jednak łatwości realizacji tego ambitnego zadania. Przyczyną niechęci podejmowania tematyki cukrowej przez wielu chemików jest bez wątpienia trudna, zazwyczaj wieloetapowa, synteza prowadząca najczęściej do mieszaniny stereoizomerów. Te skomplikowane syntezy wymagają dużej wiedzy i umiejętności od podejmującego się tych zadań badacza a także właściwie wyposażonego w doświadczenie i aparaturę zespołu badawczego. Takie warunki bez wątpienia znalazła Doktorantka w grupie badawczej Profesora Wiesława Szeji.

Układ recenzowanej pracy jest typowy dla rozpraw z zakresu chemii organicznej. Praca podzielona jest na pięć rozdziałów z których każdy zawiera kilka podrozdziałów. Komputerowy wydruk tej dysertacji zaczyna się spisem treści, po czym następuje **Wstęp** w którym Pani Magister w skróty sposób przedstawia znaczenie węglowodanów w przyrodzie podkreślając, że cukry należą do najważniejszych klas związków odgrywających kluczową rolę w systemach biologicznych. W dalszej części tego krótkiego rozdziału Doktorantka podkreśla rolę węglowodanów jako nośników informacji oraz glikokoniugatów w procesach rozpoznania komórkowego i funkcje takich połączeń np. w działaniu układu odpornościowego systemów biologicznych. Powołując się na informacje literaturowe podkreśla Doktorantka rolę połączeń zawierających fragmenty cukrowe w poznawaniu mechanizmów powstawania zachorowań, mechanizmów działania leków a także wymienia przykłady stosowania pochodnych węglowodanów w grupie antybiotyków, leków przeciwnowotworowych i innych. Ten, krótki wstęp dobrze uzasadnia postawiony cel badań, którego realizacja podzielona została na pięć głównych zadań: syntezę selektywnie zabezpieczonych glikali, reakcje przegrupowania glikali w obecności kwasowych katalizatorów i wobec zasad, charakterystykę otrzymanych chironów, funkcjonalizację w reakcjach addycji do wiązania 1,2 - nienasyconego, funkcjonalizację w reakcjach addycji do wiązania 2,3 – nienasyconego, syntezę glikokoniugatów pochodnych związków biologicznie aktywnych. Postawione zadania przedstawione zostały w formie graficznej na Schemacie.

Następny rozdział zatytułowany **Część Literaturowa** zajmuje 50 stron i wśród wielu podrozdziałów na który został podzielony, wyróżnione zostały cztery główne części a dotyczące: roli cukrów w procesach biologicznych, reakcji glikozylacji, glikali, reakcji z udziałem glikali, oraz odbiegającego tematycznie ale uzasadnionego przeglądu na temat katalizy przeniesienia międzyfazowego. Po krótkim przypomnieniu, że bardzo wiele związków biologicznie ważnych a posiadających fragment cukrowy łączy się wiązaniem glikozydowym z pozostałą częścią tego związku, Doktorantka szerzej zajmuje się zagadnieniami dotyczącymi tego typu wiązania. Podrozdział II tej części pracy dotyczy krótkiego przeglądu metod glikozylowania. Tej najważniejszej reakcji w chemii cukrów, począwszy od końca XIX wieku, poświęcono ogromną liczbę publikacji i nadal każdy dzień przynosi nowe doniesienia z tej tematyki. Doktorantka trafnie dokonała wyboru informacji dotyczących najistotniejszych aspektów tego procesu i wiążących się bezpośrednio z postawionym celem badań. W tym fragmencie przeglądu omawia Doktorantka najważniejsze donory glikozyłu stosowane w głównej reakcji glikozylowania jaką jest nukleofilowe podstawienie grupy odchodzącej w anomerycznej pozycji tego donora. Pani Komor omawia glikozylowanie wg mechanizmu  $SN^1$  i wg mechanizmu  $SN^2$  i wynikającymi z tego faktu konsekwencjami dla stereochemicznego przebiegu reakcji co skutkuje możliwością uzyskania  $\alpha$  lub  $\beta$  połączenia glikozydowego. W rozważaniach czynników mających wpływ na przebieg glikozylowania wg jednego lub drugiego mechanizmu wymienia Doktorantka między innymi: udział grupy partycypującej w pozycji 2 donora, charakter grupy opuszczającej, rodzaj rozpuszczalnika, czynnik termodynamiczny i inne. Na końcu tego

podrozdziału znajdujemy jeszcze informację o możliwości łączenia części cukrowej z innymi związkami w glikokoniugaty za pomocą cykloaddycji alkinowo-azydkowej. Nie jest to wprawdzie typowa reakcja glikozylacji ale Autorka w zaplanowanych badaniach wykorzystwała ten sposób wiązania chironów cukrowych z farmakoforami. Kolejny podpunkt **Części literaturowej** poświęcony jest przeglądowi informacji dotyczących glikali. Obecność wiązania podwójnego w pozycji 1,2 pierścienia piranozowego lub furanozowego cukru, czyni z tych związków bardzo ważne substraty w wielu syntezach. Istotną zaletą tego typu substratów jest możliwość stereokontroli przebiegu reakcji z ich udziałem. Doktorantka dokonuje przeglądu metod syntezy glikali z omówieniem mechanizmu metody Fischera-Zacha, stosowanej od początku 20 wieku a polegającej na redukcyjnej eliminacji bromku tetra-*O*-acetylo-glukopiranozyliu cynkiem w kwasie octowym. Zdecydowana większość stosowanych do naszych czasów metod syntezy glikali to głównie modyfikacje metody Fischera-Zacha. Kolejny podrozdział przeglądu literatury poświęcony jest omówieniu najważniejszych reakcji z udziałem glikali, do których należy głównie wykorzystanie glikali jako donorów glikozylowych i oczywiście cała gama reakcji charakterystycznych dla związków z wiązaniem podwójnym, w tym także reakcji przegrupowania allilowego. Szeroką możliwość wykorzystania glikali w wielu ważnych syntezach przedstawiła Pani Katarzyna Komor na Schemacie 19 „*Konwersja glikali i ich rola w reakcjach glikozylacji*”. Więcej uwagi poświęciła Doktorantka przegrupowaniu Ferriera glikali, z omówieniem mechanizmu przebiegu tej ważnej w chemii cukrów reakcji a także warunkom jej prowadzenia z możliwością kontroli ataku nukleofila. W Tabeli 2, str. 32 dokonała Pani Komor porównania różnych warunków reakcji (rodzaj katalizatora kwasowego, rozpuszczalnik, temperatura, czas) na chemiczną wydajność i rozkład anomerów  $\alpha/\beta$  reakcji tri-*O*-acetyloglukalu z alkoholem propargilowym. Z przedstawionych w powyższej tabeli danych wynika, że najlepszymi katalizatorami kwasowymi w tej reakcji okazały się: chlorek indu i chlorek niobu, dające w przewadze lub wyłącznie anomery  $\alpha$  2,3-nienasyconych cukrów. Ważnym fragmentem przeglądu informacji literaturowych są reakcje glikali z fenolami oraz przegrupowania takich *O*-glikozydów do *C*-glikozydów jak również przegląd metod syntezy *C*-, *N*-, i *S*- glikozydów z wyjściowych glikali. Następne strony przeglądu literatury przeznaczyła Doktorantka reakcjom addycji do glikali i w tym syntezom 2-deoksy-2-halogeno-glikozydów, 2-amino-2-deoksy-glikozydów i produktom utlenienia glikali. Część literaturową kończy, wspomniany już wcześniej krótki przegląd informacji na temat katalizy przeniesienia fazowego.

Materiał zawarty w rozdziale zatytułowanym **Część literaturowa** został przedstawiony jasno, klarownie i w sposób poprawny merytorycznie. Te starannie przeprowadzone studia literaturowe przez mgr inż. Katarzynę Komor dały jej solidne podstawy do projektowania badań własnych i rozwiązywania problemów, które pojawiały się w trakcie ich realizacji. Sądzę, że to właśnie problemy z syntezą, które niewątpliwie pojawiały się w trakcie realizacji badań zmuszały Doktorantkę do dalszych literaturowych poszukiwań i w końcu zaowocowały takim eleganckim rozdziałem z informacjami z dawnej i najnowszej literatury (do roku 2014), trafnie dobranymi do tematyki rozprawy.

Następny rozdział zatytułowany „**Omówienie wyników**” zajmujący strony od 61 do 120 zaczyna Doktorantka krótką charakterystyką substratów do planowanych syntez i głównie wskazaniem źródeł ich uzyskania. Wiele glikali przeznaczonych do dalszych syntez to produkty dostępne handlowo i nie było potrzeby ich syntezy. Natomiast glikale o małej trwałości, jak np. pochodne L-fukalu i D-arabinalu syntezowane były bezpośrednio przed ich użyciem w dalszych reakcjach. Przemiany glikali polegające na wprowadzaniu czy zdejmowaniu grup zabezpieczających prowadziła Pani Komor wg znanych procedur. Akceptorami w przeprowadzonych reakcjach glikozylacji były: pochodne wybranych cukrów, alkohole z podstawnikiem (głównie halogenowym) umożliwiającym dalsze przemiany a też pochodne związków naturalnych, jak np. pochodne

genisteiny czy urydyny. Pochodne genisteiny otrzymała Doktorantka z Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie, w ramach długoletniej już współpracy Promotora tej pracy doktorskiej z Profesorem Gryniewiczem a pochodne urydyny otrzymane były wcześniej w zespole w którym Pani Komor realizowała swoje badania.

Syntezę 3,4-di-*O*-acetylo-L-fukalu **F4** przeprowadziła Doktorantka w trzech etapach z wyjściowej L-fukopiranozy wg. częściowo zmodyfikowanej, opisaney w literaturze procedury. W pierwszym etapie L-fukopiranoza poddana została reakcji per-*O*-acetylowania bezwodnikiem octowym w pirydynie a następnie przekształcona w odpowiedni bromek roztworem kwasu bromowodorowego w kwasie octowym. W ostatnim etapie uzyskany bromek poddany został redukcji w obecności bis(cyklopentadienyl)tytanu(III) z utworzeniem 1,2-nienasyconego 3,4-di-*O*-acetylo-L-fukalu **F4**. Łączną wydajność tej trzyetapowej syntezy o wielkości 69% należy uznać za w pełni satysfakcjonującą. W podobny sposób przeprowadziła Pani Komor syntezę drugiego z bardziej reaktywnych glikali, 3,4-di-*O*-acetylo-D-arabinalu **A4** z wydajnością 65%. Kolejna grupa zadań syntetycznych przeprowadzonych przez Doktorantkę to przygotowanie donorów glikozyłu z odpowiednio zabezpieczonymi grupami hydroksylowymi w jednych pozycjach i wolnymi w pozycjach pożądanym. Z tej finezyjnej i pracochłonnej procedury (koniecznej w syntezach z udziałem cukrów) wywiązała się Pani Komor znakomicie. Stosując różne metody selektywnej osłony i uwalniania grup hydroksylowych, otrzymała Doktorantka dużą liczbę odpowiednio zabezpieczonych pochodnych glikali szeregu: ramnalu, arabinalu, glukalu i galaktalu. Przygotowanie genisteiny do dalszych reakcji polegało na uaktywnieniu grupy hydroksylowej w położeniu 7 tego polifenolu. Zostało to zrealizowane poprzez przeprowadzenie genisteiny w jej sól 7-*O*-*tetrabutylamonio*wą z 89% - ową wydajnością. Urydyna natomiast w prostej reakcji utleniania przeprowadzona została w kwas urydyno-5-karboksylowy. W tym przypadku grupa karboksylowa ma posłużyć jako grupa funkcyjna do wiązania tego związku z cukrowymi fragmentami glikokoniugatów.

Następnie przeprowadziła Doktorantka szereg reakcji wykorzystujących glikale jako donory glikozyłu w reakcjach z reaktywnym aglikonem, przebiegających wobec katalizatorów kwasowych z przegrupowaniem Ferriera. W tych warunkach dokładnym badaniom poddana została reakcja pochodnych ramnalu z 3-bromopropanolem, z ustaleniem stosunku ilościowego tworzących się izomerów  $\alpha/\beta$  i możliwością wymiany grup zabezpieczających w utworzonych glikozydach cukrów 2,3-nienasyconych. Wyniki badań spektroskopowych struktur otrzymanych związków, zestawione zostały w Tabelach 9, 10 i 11. Ciekawym przykładem zastosowania glikali w reakcjach glikozylowania jest reakcja w warunkach przegrupowania Ferriera, w których jedna cząsteczka glikalu pełni rolę donora a druga akceptora. Doktorantka przeprowadziła takie reakcje z pochodnymi ramnalu uzyskując nieredukujące disacharydy o wiązaniu 1,1-*O*-glikozydowym i zdefiniowanej konfiguracji  $\alpha$  przy centrach anomerycznych. Tak uzyskane disacharydy **R11** i **R12** zostały poddane wnikliwej analizie spektralnej i dalszym przemianom polegającym głównie na zamianie grup zabezpieczających. Dokładne poznanie mechanizmu powstawania disacharydów z wiązaniem 1,1-*O*-glikozydowym w reakcjach glikali w środowisku kwasowym i stwierdzone wcześniej, spontaniczne przegrupowanie mostka 1,3-*O*- do 1,1-*O*-glikozydowego zaowocowało opracowaniem skutecznej metody syntezy disacharydów z 1,3-*O*-glikozydowym wiązaniem. Podjęty przez Doktorantkę wysiłek zwieńczony sukcesem pozwolił na uzyskanie szeregu ważnych disacharydów tego typu z pochodnych: ramnalu **R15  $\alpha$**  i  **$\beta$** , **R16**, fukalu **F6**, arabinalu **A5** i glukalu **G5** i **G6**. Wydajności tych syntez wahają się w granicach 40 – 60%, natomiast w każdym przypadku powstaje mieszanina anomerów z przewagą izomeru  $\alpha$ . Sukces tej syntezy polegał na przeprowadzeniu reakcji w warunkach katalizy przeniesienia fazowego, zapewniającej wygenerowanie jonu alkoksyonowego w pozycji allilowej glikalu działaniem silnej zasady na granicy faz. Słusznym wydają się założenie, że pozostałe etapy syntezy przebiegają już w fazie organicznej, w której kolejne produkty nie są już narażone na działanie silnej zasady.



Otrzymałą serię disacharydów przeprowadziła Doktorantka w 2-deoksy-pochodne: amino- i jodo- a także wykorzystując podwójne wiązanie w reakcjach utleniania glikali otrzymała glikozydy z grupą hydroksylową w pozycji 2. Serię uzyskanych chironów cukrowych zwiększyły także związki **R44** i **R45** jako produkty uwodornienia 2,3-nienasyconej pochodnej **R18**.

Dysponując tak szerokim zestawem chironów cukrowych, przystąpiła Doktorantka do syntezy glikokoniugatów pochodnych wybranych biologicznie aktywnych związków naturalnych, by zrealizować główne założenie tezy swojej dysertacji, iż odpowiednio dobrane fragmenty cukrowe mogą korzystnie wpływać na właściwości niskocząsteczkowych ligandów projektowanych jako potencjalne leki. Połączenie genisteiny z fragmentem cukrowym przeprowadziła Pani Komor w reakcji alkilowania soli tetrabutylamoniowej 7-*O*-genisteiny różnie podstawionymi 3-bromopropyl-*O*-glikozydami uzyskując serię produktów **RGen** od **1** do **9** a także pochodne **RGen10** i **GGen1** w reakcji genisteiny z pochodnymi odpowiednich disacharydów. Dodatkowy glikokoniugat **RGen11** został otrzymany w wyniku katalitycznego uwodornienia związku **RGen10**. Badania aktywności przeciwnowotworowej tak otrzymanych pochodnych genisteiny, przeprowadzone w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, wykazały działanie cytotoksyczne i cytostatyczne *in vitro* w odniesieniu do linii komórkowej HCT 116, wywodzącej się z raka jelita grubego. Analizowano rolę różnych podstawników we fragmencie cukrowym oraz dodatkowy pierścień epoksydowy w konfiguracji *cis* lub *trans*. Rezultat tych badań jest przedmiotem zgłoszenia patentowego.

Syntezę glikokoniugatów pochodnych urydyny przeprowadziła Doktorantka według dwóch różnych metodologii. Według pierwszej metody polegającej na addycji nukleofila do wiązania 1,2-nienasyconego otrzymała Pani Komor glikokoniugaty **FU1**, **FU2** i w formie mieszaniny **FU3** w reakcji nienasyconego disacharydu **F6L** z zabezpieczoną cząsteczką urydyny. Natomiast według drugiej metody otrzymano połączenia **RU1** i **FU6**, w których łącznikiem jest wiązanie amidowe utworzone w reakcji 3-aminoglikozydów z kwasem urydyno-5-karboksylowym. Połączenia te poddano wstępnej ocenie aktywności biologicznej w stosunku do enzymów z grupy glikozylotransferaz. Kończącą reakcją przeprowadzoną w ramach recenzowanej pracy była synteza glikokoniugatu protoescygeniny. Syntezę tę zrealizowała Doktorantka według znanej procedury „click chemistry” poddając reakcji odpowiednią azydopochodną cukru z pochodną protoescygeniny zawierającą wiązanie potrójne w odpowiedniej pozycji.

Kolejny, krótki rozdział pracy zatytułowany „**Podsumowanie i wnioski**” zajmujący strony od 121 do 123 dał Doktorantce możliwość wypunktowania najważniejszych wyników przeprowadzonych badań. Z analizy tego rozdziału odnośnie przekonanie iż najwyżej Pani Komor ceni swoje osiągnięcia w opracowaniu metody syntezy nieredukujących disacharydów z 1,3-*O*-glikozydowym wiązaniem i układem wiązań nienasyconych 1,2- w jednym i 2,3- w drugim pierścieniu cukrowym.

Następny, najobszerniejszy rozdział pracy „**Część eksperymentalna**” zajmuje strony od 124 do 186 i opisano w nim wszystkie procedury prowadzonych syntez, zarówno związków wyjściowych jak i końcowych glikokoniugatów. Struktury syntezowanych produktów określone zostały głównie metodami spektroskopowymi wśród których obok MS, najważniejszą rolę odgrywała metoda magnetycznego rezonansu jądrowego, protonowego i węglowego z zastosowaniem aparatów 300, 400, 500 i 600 MHz oraz zaawansowanych technik pomiarowych COSY, HSQC, NOESY. Stosowano także w koniecznych przypadkach analizę rentgenostrukturalną. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji tej pracy doktorskiej zostały już w znaczącej części opublikowane (4 publikacje i zgłoszenie patentowe) oraz zaprezentowane w formie 12 komunikatów, co częściowo usprawiedliwia moje przyznanie się do faktu, że nie byłem w stanie sprawdzić wszystkich wartości przesunięć chemicznych i stałych sprzężenia w widmach NMR opisanych związków. Wiele stron części eksperymentalnej tej

pracy wypełnionych prawie całkowicie danymi analizy spektralnej „budzi strach u recenzenta”. W wybranych do sprawdzenia opisach widm NMR i w szczególności dane przeniesione do Tabel w części „Omówienie Wyników” pozwalają mi na stwierdzenie, że Doktorantka daje sobie dobrze radę z analizą spektroskopową i w prawidłowy sposób informacje z tej analizy przekłada na określenie skomplikowanych struktur syntezowanych związków. Mam natomiast pewien kłopot ze zrozumieniem powodów dla których w wielu przypadkach znanych związków, pomiar kąta skręcenia  $[\alpha]$  wykonywany był w innym rozpuszczalniku niż w przywoływanym przykładzie z literatury, jak np. dla związku **F4** różnica między pomiarem i wartością z literatury to 19 stopni a dla **R2** różnica, to prawie 27 stopni. Wartość identyfikacyjna takiego pomiaru jest co najmniej wątpliwa, chociaż nie zgłaszam wątpliwości co do struktur analizowanych związków, dowiedzionych innymi metodami. Wątpliwa jest też użyteczność podania wartości kąta  $[\alpha]$  dla izomeru L i porównania go z odpowiednią wartością izomeru 4-O-benzyl-D-arabinalu **A5**. Część eksperymentalną kończą opisy warunków przeprowadzenia badań biologicznych i zestawienia wyników zbadanej aktywności glikokoniugatów genisteiny w hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych jelita grubego. Wydruk komputerowy dysertacji mgr inż. Katarzyny Komor, zawierający łącznie 198 numerowanych stron, kończą dołączone zestawienia: stosowanych skrótów i akronimów, suplement ze spisem opublikowanego dorobku naukowego Doktorantki i spis literatury cytowanej zawierający 257 pozycji. Bardzo ważną wkładkę do tekstu rozprawy stanowi dwustronicowy wykaz wzorów strukturalnych zsyntezowanych związków.

Pod względem edytorskim praca wydana jest starannie i estetycznie a sposób w jaki Doktorantka posługuje się językiem ojczystym do przedstawiania trudnych i skomplikowanych zagadnień chemii cukrów i glikokoniugatów, dają czytelnikowi łatwość śledzenia prowadzonego wywodu i satysfakcję w trakcie lektury. Praca nasycona jest ciekawą treścią i ogromną ilością interesujących wyników przeprowadzonych badań, ważnych zarówno ze względów poznawczych jak i aplikacyjnych. Doktorantka przedstawiła cały cykl syntezy glikokoniugatów naceLOWANYCH na ewentualne ich zastosowania jako leków przeciwnowotworowych, od syntezy i modyfikacji chironów cukrowych i odpowiedniej modyfikacji farmakoforów, poprzez opracowanie warunków łączenia ich w glikokoniugaty, aż do końcowych badań aktywności biologicznej. Wyniki przeprowadzonych badań znacząco rozszerzają naszą wiedzę w tak ważnych tematach chemii cukrów jakimi są: reakcja glikozylowania i wykorzystanie glikali w syntezach związków o aktywności biologicznej. W zgodzie z przekonaniem Doktorantki (wyrażonym w Podsumowaniu) za istotne osiągnięcie uważam opracowanie metody syntezy redukujących disacharydów cukrów nienasyconych z wiązaniem 1,3-O-glikozydowym. Podkreślam także bardzo dobre przygotowanie Doktorantki z zakresu technik magnetycznego rezonansu magnetycznego a także innych technik nowoczesnej analizy, co pozwoliło w przekonujący sposób udowodnić struktury syntezowanych związków.

W recenzowanej pracy zauważyłem bardzo niewiele błędów i kilka dyskusyjnych dla mnie sformułowań. Po raz pierwszy spotykam się z wielokrotnie użytym przez Panią Komor określeniem „konstrukty”. Już na pierwszej stronie rozdziału zatytułowanego „Wstęp” dowiadujemy się, że konstrukty wytwarzane są przez naturę ale i metody glikozylacji pozwalają na syntezę konstruktów. „Synteza modeli”- to pełny tytuł podrozdziału V.2 (str. 126). Okazuje się już nieco dalej, że modelami są glikale a zatem mniej skromny tytuł np. „Synteza związków modelowych” byłby bardziej odpowiedni. Proszę także o wyjaśnienie w jaki sposób prowadzi się reakcję „na mieszadle”? Cyt. „Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej na mieszadle” str.133. W innym miejscu „reagenty rozpuszczono na mieszadle”. Mam także kłopot z ustaleniem struktury związku oznaczonego jako **R11**, bo jeśli jest to dibenzylpochodna, jak przedstawia to wzór na stronie 187 to jest Pani Komor odkrywczą bardzo ciekawej metody zdejmowania takiej osłony grup hydroksylowych (procedura str. 138). Wzór strukturalny związku **G3**, nawet w formie skróconej, nie może być tak zaprezentowany jak

przedstawia to Pani Magister na stronie 187. W syntezie związku **Ga3** (str.132) nie używała Pani Magister (jak zapisała) „roztworu glukalu **Ga2**”. Można natomiast użyć glikalu **Ga2**.

### Wniosek końcowy

Dysertację Pani mgr inż. Katarzyny Komor oceniam bardzo pozytywnie i stwierdzam, że przedstawione w niej wyniki w istotny sposób rozszerzają naszą wiedzę o metodach syntezy glikokoniugatów z wykorzystaniem glikali oraz pokazują ciekawy sposób syntezy nienasyconych disacharydów z 1,3-*O*-wiazaniem glikozydowym. Postawiony cel został całkowicie zrealizowany.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia w moim przekonaniu wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U, Nr 65, poz. 595) z późn. zmianami. Zatem z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr inż. Katarzynę Komor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zaprezentowany w pracy bardzo bogaty materiał badawczy, stanowiący nowość w zastosowaniach glikali do syntez związków biologicznie aktywnych i ogólnie bardzo wysoka jakość naukowa przedstawionych badań, potwierdzona dodatkowo czterema publikacjami i zgłoszeniem patentowym, upoważniają mnie do postawienia następującego wniosku: Zwracam się do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Komor.

