

Kraków 19-05-2020

## Recenzja

pracy doktorskiej pani mgr Roksany Rzyckiej-Korzec pt. *„Projektowanie i synteza pochodnych imidów aromatycznych o potencjalnych zastosowaniach w farmacji lub optoelektronice”*, wykonanej w ramach studiów doktoranckich Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach w Zakładzie Chemii Organicznej, pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Jarosława Polańskiego.

Otrzymywanie nowych, małych cząsteczek związków organicznych wraz z potwierdzeniem ich budowy, nabiera wartości po wykazaniu ich szczególnych właściwości i stąd możliwym, potencjalnym zastosowaniem praktycznym. Przedstawiona do oceny praca doktorska pt. *„Projektowanie i synteza pochodnych imidów aromatycznych o potencjalnych zastosowaniach w farmacji lub optoelektronice”* opisuje projektowanie i syntezę kilku serii pochodnych imidów i diimidów aromatycznych, zawierających wiązanie imidowe i/lub iminowe. Podjęcie syntezy tych grup związków przez doktorantkę, to kontynuacja wcześniejszych prac w zespole profesora Polańskiego i wartościowe wyniki badań biologicznych, w szczególności potwierdzające aktywność przeciwnowotworową dla pochodnych tiosemikarbazonów.

Struktury nowych związków zostały zaprojektowane jako połączenie fragmentu naftalowego lub ftalowego z farmakoforowym ugrupowaniem tiosemikarbazonowym, zawierającym różne podstawione układy heterocykliczne. Były to pierścienie piperydyny, piperazyny i morfoliny, stanowiące popularne fragmenty aminowe występujące w strukturze wielu leków.

Otrzymane nowe pochodne imidów i diimidów aromatycznych autorka pracy sklasyfikowała jako dwie grupy tj. pochodne tiosemikarbazonów i pochodne naftalimidów. Te dwie z kolei zawierają po trzy serie, określone odpowiednio jako; naftaltiosemiimidy, naftaltiosemidiimidy, piromelitotiosemidiimidy oraz 3-nitornaftalimidy, 3-aminonaftalimidy i iminonaftalimidy, dla ułatwienia opisu oznaczone odpowiednimi skrótami literowymi.

Praca doktorantki obejmowała w pierwszej kolejności wykonanie syntezy 51 zaprojektowanych związków finalnych. Zostały one otrzymane w wyniku prostych reakcji, z wykorzystaniem zsyntetyzowanych wcześniej w zespole 15 tiosemikarbazonów oraz dostępnych handlowo odczynników. Autorka pomija opis syntezy tych tiosemikarbazonowych substratów. Pojawia się zatem pytanie czy wykonywała resyntezę tych związków, czy też były dostępne w ilościach wystarczających do jej wszystkich dalszych syntez. Produkty reakcji można było łatwo izolować, nie wymagały one specjalnego oczyszczania co niewątpliwie korzystnie wpłynęło na dużą ilość zsyntetyzowanych

pochodnych. Nie mniej jednak otrzymanie takiej biblioteki związków świadczy o talencie i umiejętnościach syntetycznych doktorantki, co warto podkreślić.

Następnie została przedstawiona bardzo szczegółowa analiza widm spektralnych protonowego i węglowego rezonansu magnetycznego, widma korelacyjne tych dwóch technik, widma w zakresie podczerwieni, UV-Vis czy też analiza granicznych orbitali molekularnych związków. Badano także właściwości absorpcyjne i kompleksujące dla wybranych grup związków oraz szereg właściwości fizykochemicznych. We współpracy z innymi zespołami uzyskano dane o innych wybranych właściwościach poszczególnych serii nowych pochodnych imidów i diimidów aromatycznych oraz ich możliwym zastosowaniu.

Badania aktywności biologicznej zasadniczo nie wykazały działania cytotoksycznego względem wybranych linii komórkowych. Wskazuje to, że połączenie aktywnego fragmentu tiosemikarbazonowego z lipofilowymi, aromatycznymi układami naftalenu czy ftalimidu nie jest korzystne dla tego typu aktywności. Przy braku znajomości mechanizmu oddziaływania cząsteczki z celem molekularnym trudno to jednak przewidzieć wcześniej. Z punktu widzenia lekopodobności, struktury związków zawierających duże fragmenty aromatyczne mogą także mieć niekorzystny wpływ na parametry farmakokinetyczne.

Ciekawie przedstawiają się natomiast wyniki dla wytypowanych do badań biologicznych 10 pochodnych naftalimidów (3-aminowych i iminowych) jako potencjalnych barwników fluorescencyjnych. Właściwości takie wykazano dla 3 związków, wykonując eksperymenty potwierdzające ich możliwe stosowanie w bioobrazowaniu jako barwniki. Tego typu badania są bardzo wartościowe, ze względu na potrzebę poszukiwania odpowiednich biomarkerów, przykładowo do diagnostyki chorób rzadkich lub chorób neurodegeneracyjnych, gdzie zmiany patologiczne występują znacznie wcześniej aniżeli pojawią się objawy choroby.

Iminowe pochodne naftalimidów również zostały poddane badaniom oceniającym ich właściwości termiczne, elektrochemiczne i elektroluminescencyjne. Badania te wykonano w kontekście ich możliwego zastosowania jako warstw aktywnych w strukturze diod OLED, do materiałów dla potrzeb elektroniki organicznej. Na podstawie uzyskanych wyników wytypowano 3 związki jako potencjalnie odpowiednie do zastosowania w elektronice organicznej. Wydaje się, że ten kierunek poszukiwania zastosowań dla otrzymanych pochodnych imidów aromatycznych jest obiecujący i warto go rozwijać.

Przedstawiona do oceny praca doktorska jest wynikiem badań interdyscyplinarnych, opartych o współpracę z innymi zespołami i specjalistami. Należy tu wymienić współpracę z Instytutem Fizyki Uniwersytetu Śląskiego w zakresie badań biologicznych, z Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze w zakresie badań termicznych, elektrochemicznych i elektroluminescencyjnych oraz z profesorem Janem Mańeckim z Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w zakresie badań teoretycznych funkcjonałów gęstości. Podnosi to oczywiście wartość pracy i wskazuje także nowe kierunki badań.

Cała praca napisana jest przejrzysto i opracowana wyjątkowo bardzo starannie. Część teoretyczna, wprowadza czytelnika w zagadnienia rozwijane w badaniach własnych autorki, które także zredagowane są dobrze i ciekawie. Ze względu na szeroką tematykę badań to opracowanie wprowadzające świadczy o dużej wiedzy autorki nie tylko dotyczącej zagadnień chemicznych ale w dość różnorodnej tematyce, poczynając od zagadnień związanych ze strukturą leków, z badaniami biologicznymi czy wreszcie elektronice organicznej. Doktorantka cytuje 331 pozycji literaturowych, co moim zdaniem jest zbyt dużą liczbą. Co prawda część teoretyczna pracy porusza różne zagadnienia, jednak przy takim opracowaniu istotna także jest umiejętność wyboru tylko najważniejszych pozycji piśmiennictwa.

Po zapoznaniu się z pracą nasunęły mi się też pewne uwagi szczegółowe, które mogą być dyskusyjne ale przedstawiam je poniżej.

Mimo wielkiej staranności opracowania, autorce nie udało się uniknąć błędu, który pojawia się już na stronie 9, tj. w streszczeniu, potem jeszcze kilkakrotnie (15, 34). Chodzi o sformułowanie „*nienasycone sześciocłonowe pierścienie, takie jak piperydynę, piperazynę oraz morfolinę*”. Na szczęście w dalszej części pracy (str. 83, 84), przy okazji interpretacji widm  $^1\text{H}$  NMR nazwy tych pierścieni zostały prawidłowo określone.

W sformułowaniu (str. 15 – Cel i zakres pracy) „*...projektowanie i synteza pochodnych imidów aromatycznych jako potencjalnych aktywnych fragmentów nowych leków...*”, słowo *fragment* jest tutaj niezbyt zgrabnie użyte lub raczej zbędne.

We wprowadzeniu triapina została przez autorkę określona jako „*najbardziej obiecujący cytotoksyk [7]*.” Być może autorzy artykułu tak go charakteryzują, ale to raczej dość mocne stwierdzenie, wobec wielu badań klinicznych prowadzonych aktualnie z innymi preparatami.

Polemizowałabym także z podpisem do Tabel 9-11, w których doktorantka używa określenia „*farmaceutyk*”. O ile w tytule Rozdziału 2.4 jest użyte słowo lek, dalszy opis też jest prawidłowy a tutaj pojawia się farmaceutyk. Co prawda jest to synonim leku ale już jako gotowego preparatu, a nie tylko substancji czynnej. Komentując zawartość powyższych tabel, jestem pełna podziwu dla zapoznania się z podręcznikiem akademickim „*Chemia leków*” oraz skatalogowania wybranych układów heterocyklicznych występujących w strukturze wielu leków należących do różnych grup terapeutycznych.

Podsumowując, przedstawione powyżej uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej ocenianej pracy doktorskiej, wyników badań, sposobu ich prezentacji i dyskusji. Mogą one natomiast stanowić pewną korektę przy przygotowywaniu pracy do publikacji.

Wartością naukową wykonanych badań mgr Roksany Rzyckiej-Korzec jest otrzymanie szeregu nowych związków, pochodnych imidów aromatycznych wraz z przedstawieniem ich

bogatej charakterystyki właściwości spektralnych, fizykochemicznych, kompleksujących, właściwości optycznych, termicznych, elektrochemicznych czy elektroluminescencyjnych oraz aktywności przeciwnowotworowej. Szczególnie wartościowe wydają się wykazane dla iminowych pochodnych naftalimidów właściwości fluorescencyjne, i ich potencjalne zastosowanie jako barwniki do bioobrazowania. Ponadto właściwości wskazujące na możliwe ich zastosowanie w elektronice organicznej. Biorąc pod uwagę bardzo szeroki zakres wykonanych badań syntetycznych wraz z charakterystyką otrzymanych pochodnych imidów aromatycznych, niezwykle staranny i szczegółowy opis prac oraz wykazanie możliwości zastosowania nowych pochodnych wnioskuję o wyróżnienie pracy pani mgr Roksany Rzyckiej-Korzec.

Przedstawiona do oceny praca odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom naukowym na stopień doktora, dlatego stawiam wniosek Radzie Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach o dopuszczenie pani mgr Roksany Rzyckiej-Korzec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr. hab. Barbara Malawska

K I E R O W N I K  
Zakładu Fizykochemicznej Analizy Leku  
Katedry Chemii Farmaceutycznej

  
Prof. dr hab. Barbara Malawska

Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku  
Katedry Chemii Farmaceutycznej  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum