



CHARLES UNIVERSITY  
Faculty of Pharmacy  
in Hradec Králové

## Recenzja pracy doktorskiej Mgr. Sandry Senkały

**Tytuł: Projektowanie i synteza związków fenyloetynylofenylo-azometinyloowych o potencjalnych zastosowaniach w analityce oraz farmacji**

Promotor pracy: prof. dr hab. inż. Jarosław Polański; promotor pomocniczy: dr inż. Mateusz Korzec, Katowice 2020, Uniwersytet Śląski, Instytut Chemii, Zakład Chemii Organicznej

**Recenzent: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.;** Wydział Farmacji w Hradcu Králové, Uniwersytet Karola, Republika Czeska

---

Rozprawa doktorska Pani Sandry Senkały mieści się w zakresie **chemii organicznej**. Przygotowana została w formie monografii. Praca zawiera 120 stron, 7 rozdziałów, 46 rysunków. Bibliografia obejmuje 173 cytowań. Ostatnią częścią pracy jest lista opublikowanych artykułów. Dorobek Doktorantki obejmuje w sumie cztery artykuły, *Česk. Slov. Farm.*, rozdział w monografii „Nauka i wiedza kluczem do poznania świata”, *J. Photochem. Photobiol. A Chem., J Photochem Photobiol. B: Biol.*, posterów (12) i prezentacji ustnych (7) z lat 2015-2020. Proponowany artykuł „Hydrolysis of Schiff bases with phenyl-ethynyl-phenyl system: the importance for biological and physicochemical studies” wciąż nie został opublikowany (stan na 02.06.2020).

**Cel pracy** jest jasno określony. Przeprowadzone badania prowadzi do ciekawych wyników naukowych w obszarze chemii związków azometinowych zawierających układ fenyloetynylofenyloowy oraz badań właściwości fizykochemicznych tj. optycznych, elektrochemicznych i termicznych. Zasada Schiffa (nazywana czasami Hugo-Schiffem) jest związkiem o ogólnej strukturze  $R^2C = NR$  ( $R \neq H$ ). Można je uznać za podklasę imin, drugorzędowych ketimin, albo drugorzędowych aldimin, w zależności od ich struktury. Termin ten jest często synonimem dla azometiny, która odnosi się konkretnie do drugorzędowych aldimin (tj.  $R-CH = NR$ , gdzie  $R = H$ ).

**Część literaturowa** (s. 9-32) charakteryzuje azometiny, ich właściwości, metody ich wytwarzania i znaczenie dla syntezy organicznej. Hydrazony, zasady Schiffa i azyny są związkami, które zawierają grupy azometinowe. Poznanie związków azometinowych przyczyniło się do postępu chemii koordynacyjnej w szczególności w obszarze identyfikacji geometrii i izomerii tych związków oraz pozwoliło na tworzenie stabilnych kompleksów przez proste koordynacje pojedynczej pary z jonem metalu. Związki zawierające grupę azometinową posiadają interesujące właściwości fizykochemicznych ze względu na obecność pojedynczej pary elektronów na atomie azotu i ogólny charakter podwójnego wiązania donora elektronów. Autorka zwraca uwagę na właściwości biologiczne pochodnych azometiny. Azometiny mają potencjalną bogatą reprezentację chemiczną i wykazują działanie moczopędne, przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Ta klasa związków wykazała także aktywność przeciwko szerokiej gamie organizmów i wiadomo, że mają one znaczenie medyczne i są stosowane w projektowaniu leków. Zasady Schiffa są

powszechnie stosowane jako ligandy w chemii koordynacyjnej. Iminowy azot jest zasadowy i wykazuje właściwości pi-akceptora. Ligandy typowo pochodzą od alkilodiamin i aromatycznych aldehydów. Kompleksy azometinowe w aplikacjach biomedycynie mają działania przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, etc.

**Część przeglądowa** dotyczy związków fenyloetylofenyloowych. Największą uwagę Autorka przywiązuje do azaanalogów resweratrolu, ich syntezy, właściwości biologicznych i znaczenia dla organizmów. Aza-analogi resweratrolu i iminowe pochodne resweratrolu reprezentują interesującą grupę biologicznie aktywnych związków.

**Trzecia część** opisuje problemy wykonanych syntez badanej klasy związków z **metodologicznego** punktu widzenia (s. 33-75). Pierwsze przygotowanie imin zostało odnotowane w XIX wieku przez Schiffa (1864). Od tego czasu opisano różnorodne metody syntezy imin. W ciągu ostatnich 20 lat przedstawiło wiele innowacji i nowych technik, w tym syntezy bezrozpuszczalnikowe/w obecności katalizatorów ilastych/mikrofala, w stanie stałym, tzw. K-10/mikrofala, dla medium zawieszonego w wodzie, w obecności sit molekularnych, pod działaniem promieniowania podczerwonego/, w układach  $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ /mikrofala/ bez rozpuszczalnika, bez rozpuszczalnika/CaO/mikrofala i w układzie krzemionka/ultradźwięki. Wśród tych innowacji na szczególną uwagę zasługuje promieniowanie mikrofalowe, które było szeroko stosowane ze względu na prostotę wykonania eksperymentów, zwiększoną szybkość reakcji i wysoką selektywność. Zakres recenzowanej pracy obejmował próby kondensacji heteroaromatycznych amin z 4-(2-fenyloetynylo)-benzaldehydem w obecności różnych katalizatorów heterogenicznych.

**Czwarta część** poświęcona jest **wynikom eksperymentalnym** (s. 76-94): synteza aldehydów z układem etynylowym lub diynowym, synteza azometin. Wyselekcjonowano najlepszą metodę syntezy, w której wykorzystano krzemionkę oraz ultradźwięki. W oparciu o nią przeprowadzono szereg kolejnych kondensacji 4-(2-fenyloetynylo)-benzaldehydu z różnymi aminami. Otrzymano pięć pochodnych iminowych, których strukturę potwierdzono metodą  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, a czystość określono poprzez analizę elementarną. Przeprowadzono eksperymenty i badania fizykochemiczne związane zarówno z problemami syntetycznymi jak i analitycznymi. Mgr Sandra Senkała badała aktywność katalizatorów (5% Pd/Cu), właściwości optyczne azometin, właściwości kompleksujące pochodnej azaanalogów resweratrolu. Wykonane badania tego związku obejmowały właściwości kompleksujących w różnych rozpuszczalnikach (acetonitryl, woda) względem:  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$  i  $\text{Zn}^{2+}$ . Badania wykazały dużą selektywność związku względem jonów Cu(II) zarówno w acetonitrylu jak i w wodzie. Rozszerzenie tych badań pozwoliło na opracowanie metody do selektywnego oznaczania miedzi w próbkach wody. Ponadto wykazano liniową zależność pomiędzy stężeniem miedzi w próbce a intensywnością fluorescencji w acetonitrylu.

Główne wyniki opisuje rozdział **Wnioski** na 1,5 stronie (s. 95-6) . Przeprowadzone badania pozwoliły na otrzymanie serii pięciu azometin zawierających układ fenyloetynylofenyloowy. Związki te udało się wydzielić w postaci czystych preparatów (NMR, analizą elementarną). Wykonano badania ich właściwości fizykochemicznych, tj. optycznych, elektrochemicznych i termicznych oraz określenie właściwości kompleksujących oraz aktywności biologicznej dla pochodnej **2b**.

**Przegląd literatury** (s. 97–108) jest zgodny z tematem badań, jest przygotowany prawidłowo. Dorobek Naukowy, Materiały Uzupełniająca (badania termiczne, widma, s. 112), Publikacje (s. 121) uzupełniają pracę.

#### Pytania, uwagi do autora:

- Sprzężona zasada Schiffa silnie absorbuje w obszarze UV-VIS widma elektromagnetycznego, czy tę funkcję można wykorzystać w praktyce?
- Brakuje mi wzmianki o **terizidonie** w pracy. Terizidon jest stosowany głównie w gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) w połączeniu z innymi lekami drugiego rzutu. Jest pochodną cykloseryny.
- **Resweratrol** (trans-3,4",5-trihydroxystilben) jest naturalnym przeciwutleniaczem, polifenolem i pochodną stilbenu występującą w organizmie niektórych roślin. Na przykład czerwone wino, litr czerwonego wina zawiera około 0,2 do 5,8 mg resweratrolu w zależności od odmiany. Winogrona tworzą tę substancję jako truciznę, która utrzymuje bakterie i grzyby pod kontrolą. Przypisuje się jej działanie lecznicze na wiele chorób. Kwestia ta jest jednak kontrowersyjna i chociaż niektóre publikacje naukowe mają tendencję do kwestionowania tych efektów, inne traktują ją jako fakt i potwierdzają ją wynikami naukowymi. Ze względu na rzekome działanie przeciwutleniające i przeciwbakteryjne substancja jest stosowana jako część suplementów diety dostępnych bez recepty. Na działaniu resweratrolu opiera się teoria diety śródziemnomorskiej i „francuskiego paradoksu”. Ciekawym aspektem problemu jest również podejrzenie o oszustwo naukowe, które miał popełnić ekspert resweratrolu indianin profesor Dipak K. Das. Czy autorka może wyrazić swoją opinię w tym temacie? Jaki jest obecny stan badań związanych z tą sprawą?
- Grupa naukowców w Polsce wykazała, że gdy resweratrol jest podawany szczurom jednocześnie z niektórymi pierwiastkami, takimi jak miedź, cynk, poważnie zmniejsza się aktywność enzymów (katalazy, peroksydazy glutationowej), które zapobiegają peroksydacji błon komórkowych. Doprowadziło to ostatecznie do wzrostu częstości występowania nowotworów w badanej grupie szczurów narażonych na działanie czynnika rakotwórczego w porównaniu z grupą kontrolną szczurów (SKRAJNOWSKA, Dorota; BOBROWSKA, Barbara; TOKARZ, Andrzej. Copper and Resveratrol Attenuates Serum Catalase, Glutathione Peroxidase, and Element Values in Rats with DMBA-Induced Mammary Carcinogenesis. Biological trace element research. 2013-11-12, vol. 156. DOI:10.1007/s12011-013-9854-x). Czy te właściwości chelatujące resweratrolu można wykorzystać również w praktyce?
- Na stronie 25 jest mowa o **oltiprazie**, mam pytanie, co to za związek, jakie są jego właściwości, struktura?
- Czy cis/trans lub E/Z konfiguracja są ważne dla właściwości fizykochemicznych i biologicznych?
- Najbardziej aktywny związek (**2b**) tj. 2-((4-(phenylethynyl)benzylidene)amino)phenol jest E- czy Z- izomerem? Jakie metody należy zastosować aby określić jaki to izomer?
- Rys. 25 Analiza widm <sup>1</sup>H NMR związku **2b** (s. 61) nie jest całkowicie konsekwentna z widmem **2b** na s. 117 – dlaczego widoczne są na widmach różnice w czystości pochodnej **2b**?
- Jakie znaczenie ma zastosowanie analizy elementarnej do oceny jakościowej?

- Dlaczego w pracy używane są dwa kody (2a vs. MK-3) dla tych samych związków?
- Mam pytanie dla rozpuszczalnika PBS - Phosphate Buffered Saline: jest to sól sodowa czy potasowa?
- W pracy brakuje mi listy skrótów, nie każdy czytelnik może zgadnąć, co to znaczy DFT, TD-DFT, TG, DSC etc.

### Ogólna ocena

Rozprawa doktorska mgr. Sandry Senkały stanowi interesujący zbiór wyników. Ocenilem również pracę pod względem jej oryginalności i innowacyjności. Nie stwierdzam, żadnych śladów plagiatu. Przedstawiona praca doktorska przedstawia oryginalne wyniki o dużym znaczeniu praktycznym. Ich jakość i ilość w znacznej mierze przekraczają wyniki spotykane w typowych rozprawach doktorskich. W mojej ocenie praca doktorska jest napisana starannie i spełnia wszystkie wymagania dotyczące pracy doktorskiej z zakresu chemii organicznej. Ponadto jako profesor chemii farmaceutycznej wysoko oceniam wkład przedłożonej do recenzji pracy w obszar chemii farmaceutycznej. Jednocześnie stwierdzam, że nie mam konfliktu interesów w zakresie oceny pracy doktorskiej Mgr. Sandry Senkały.

W mojej opinii treści przedstawione w tej rozprawie spełniają wymagania ustawowe stawiane kandydatom do stopnia doktora ( Ustawa z dn. 14 marca 2003 r. Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i proponuję Radzie Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach przyjąć przedłożoną rozprawę i dopuścić do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk chemicznych.

02.06.2020

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Faculty of Pharmacy, Charles University, Akademika Heyrovského 1203/8, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic  
tel. (+420) 495 067 389  
e-mail: martin.dolezal@faf.cuni.cz  
[www.faf.cuni.cz](http://www.faf.cuni.cz)    <https://portal.faf.cuni.cz/Profile/Dolezal-Martin/>