

dr hab. n. farm. Ewa Bębenek

Sosnowiec, 12.05.2023 r.

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

ebebenek@sum.edu.pl

tel. 32 364 16 66

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani mgr Aleksandry Świetlickiej

zatytułowanej

„Synteza pochodnych ftalowych i analiza ich profilu aktywności biologicznej”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została wykonana w Instytucie Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach pod kierunkiem Pana Profesora dr hab. Andrzeja Bąka w ramach projektu PIK-Program Nowych Interdyscyplinarnych Elementów Kształcenia na studiach doktoranckich (kierunek chemia).

Poszukiwanie nowych substancji leczniczych jest złożonym procesem obejmującym identyfikację struktury wiodącej, określenie jej właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych oraz przeprowadzenie badań mających na celu potwierdzenie jej działania biologicznego. Obecnie proces projektowania leków wspomaga się wykorzystując techniki komputerowe (metody *in silico*) takie jak modelowanie molekularne i analiza profilu ADMET (adsorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie i toksyczność). Zastosowanie modelowania molekularnego umożliwia określenie miejsca wiążącego receptora oraz rodzaju oddziaływań za pomocą których łączy się z ligandem (substancją aktywną). Niemniej jednak metody modelowania molekularnego nie są w stanie zastąpić metod eksperymentalnych związanych z koniecznością wykonania syntezy chemicznej związków biologicznie aktywnych.

W procesie projektowania nowych leków bierze się pod uwagę zwiększenie dostępności biologicznej i skuteczności działania związku poprzez wprowadzenie modyfikacji strukturalnych, między innymi ugrupowania estrowego, fosforanowego lub amidowego. Ważnym kierunkiem jest też otrzymanie struktur hybrydowych zawierających fragment cząsteczki aminokwasu. W nurt takich badań wpisuje się recenzowana rozprawa doktorska Pani mgr Aleksandry Świetlickiej.

Głównym celem badań Doktorantki było zaplanowanie syntezy diamidów oraz ditioamidów kwasu tereftalowego zawierających fragmenty estrów metylowych i etylowych wybranego szeregu α -aminokwasów, wyznaczenie eksperymentalnych i teoretycznych (clogP) wartości parametru lipofilowości oraz scharakteryzowanie struktur otrzymanych związków w oparciu o nowoczesne metody spektroskopowe. Badania przedstawione przez Doktorantkę w dysertacji objęte zostały zgłoszeniem patentowym [WIPO ST 10/C PL444310], co wskazuje na duże znaczenie aplikacyjne otrzymanych symetrycznych ditioamidów kwasu tereftalowego.

Przedłożona do recenzji rozprawa posiada poprawny układ, z zachowaniem typowego dla tego typu opracowań naukowych podziału treści na część literaturową (42 strony) i część eksperymentalną (47 strony). Obie te części składają się z rozdziałów i podrozdziałów, które zawierają niezbędne informacje związane bezpośrednio z tematyką prowadzonych przez Doktorantkę badań. Elementami uzupełniającymi rozprawę są spis treści, wykaz skrótów, wykaz stosowanych odczynników, wykaz aparatury pomiarowej oraz użytego oprogramowania, referencje (102 pozycje), spis rysunków (24 rysunki), spis schematów (16 schematów), spis tabel (21 tabel) oraz dane bibliometryczne.

Na początku części literaturowej została przedstawiona ogólna charakterystyka aminokwasów dotycząca ich budowy, właściwości, klasyfikacji oraz możliwości zastosowania między innymi w chemii medycznej i farmaceutycznej. Doktorantka przeprowadziła gruntowne przeszukiwanie bazy danych Reaxys odnośnie opublikowanych w czasie ostatnich dwóch dekad artykułów związanych tematycznie z tą grupą związków. Niemniej jednak w całym podrozdziale 3.1.3. (strona 23 do 29) brakuje odnośników do literatury, na podstawie których został on opracowany.

W dalszej części Doktorantka przedstawiła ogólną charakterystykę amidów i tioamidów. Istotnym elementem tej części rozprawy jest omówienie właściwości i znaczenia ugrupowania amidowego i tioamidowego w syntezie związków biologicznie aktywnych takich jak lidokaina, sulpiryt, karbimazol czy też etionamid. W kontekście badań podjętych przez Panią mgr Aleksandrę Świetlicką ważne wydaje się zestawienie metod konwersji ugrupowania karbonylowego ($C=O$) do tiokarbonylowego ($C=S$) stosowanych obecnie w syntezie związków biologicznie aktywnych. Doktorantka zwraca szczególną uwagę na wykorzystanie odczynnika Lawessona, efektywnego czynnika tionującego w syntezie związków heterocyklicznych zawierających atom siarki. Ma to uzasadnienie, gdyż reakcja tionowania przy użyciu odczynnika Lawessona wykorzystana została w praktyce przez Doktorantkę.

W kolejnej części Doktorantka opisuje właściwości oraz wykorzystanie kwasu tereftalowego stanowiącego związek wyjściowy w syntezie otrzymanych przez nią pochodnych diamidowych i ditioamidowych.

Ostatnia część wstępu literaturowego poświęcona jest omówieniu lipofilowości, ważnego deskryptora związanego z adsorpcją, dystrybucją, metabolizmem, wydalaniem

i toksycznością substancji czynnej (ADMET). Wartość parametru lipofilowości (logP) może zostać wykorzystana do oceny przydatności nowego związku jako potencjalnej substancji leczniczej. Doktorantka przedstawiła różne metody związane z wyznaczeniem parametru lipofilowości. Szczególnie dużą uwagę zwróciła na praktyczne zastosowanie metody chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz (RP-TLC), którą wraz z metodami teoretycznymi stosowanymi do szacowania wartości parametru lipofilowości wykorzystała w swoich badaniach.

W ramach prac eksperymentalnych Pani mgr Aleksandra Świetlicka opracowała dwie procedury, na podstawie których przeprowadziła syntezy nowego szeregu ditioamidów kwasu tereftalowego zawierających fragmenty estrów metylowych i etylowych α -aminokwasów takich jak glicyna, L-alanina, L-tyrozyna, LD-walina, LD-seryna oraz kwas iminodiotowy. Koncepcja wieloetapowej syntezy wymagała od Doktorantki modyfikacji warunków reakcji, to znaczy wykorzystania zabezpieczenia grup karboksylowych α -aminokwasów poprzez przeprowadzenie ich w estry metylowe i etylowe. Takie postępowanie zmniejsza prawdopodobieństwo zajścia reakcji konkurencyjnych w dalszym etapie syntezy. Zastosowanie przez Doktorantkę reaktora mikrofalowego w drugiej metodzie otrzymywania pochodnych diamidowych i ditioamidowych kwasu tereftalowego doprowadziło do znacznego skrócenia czasu reakcji i obniżenia energochłonności procesu. Przeprowadzone przez Doktorantkę prace syntetyczne wymagały dużego zaangażowania oraz dobrego przygotowania do pracy laboratoryjnej. Efektem wykonanych przez Panią mgr Aleksandrę Świetlicką syntez chemicznych było otrzymanie 22 chlorowodorków estrów metylowych i etylowych α -aminokwasów oraz 24 diamidów i ditioamidów kwasu tereftalowego. Struktury chemiczne diamidów i ditioamidów zostały scharakteryzowane w oparciu o analizę widm $^1\text{H-NMR}$ i $^{13}\text{C-NMR}$. W tym miejscu muszę zwrócić uwagę, iż nie we wszystkich widmach $^1\text{H-NMR}$ przypisano odpowiednią ilość atomów wodoru ich sygnałom. Ponadto, przy opisie analizy widm należałoby przyjąć jedną konwencję, np. podawać sygnały w kolejności od najwyższych przesunięć chemicznych.

Niemniej ważna jest druga część badań związana z wyznaczeniem eksperymentalnych i teoretycznych wartości parametru lipofilowości dla otrzymanej serii związków. Różnice w budowie otrzymanych pochodnych diamidowych i ditioamidowych oraz uzyskane dla nich wartości lipofilowości Doktorantka przeanalizowała przy pomocy wielowymiarowego zbioru 2757 deskryptorów molekularnych metodami redukcji wymiarowości danych (PCA i HCA).

Dodatkowo, dla dwóch pochodnych kwasu tereftalowego (diamid 4f i ditioamid 5d) udało się uzyskać monokryształy, co pozwoliło na przeprowadzenie badań rentgenografii strukturalnej.

Należy podkreślić, że wykonanie analiz podobieństwa cząsteczkowego oraz interpretacja badań krystalograficznych świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki.

Ponadto, w ramach współpracy z Wydziałem Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Komeńskiego w Bratysławie wykonano testy wybranych pochodnych metylowych kwasu tereftalowego w kierunku aktywności przeciwgrzybiczej, przeciwbakteryjnej i przeciwprątkowej. Niewątpliwie wprowadzenie tej samej numeracji dla metylowych (4a-4f i 5a-5f) jak i etylowych (4a-4f i 5a-5f) pochodnych kwasu tereftalowego wprowadza dezorientację odnośnie związków, zwłaszcza w rozdziale 5.2. dotyczącym właściwości biologicznych. W tym miejscu po lekturze pracy nasuwa mi się pytanie, czy planowane są dalsze badania związane z oceną aktywności przeciwnowotworowej oraz określeniem toksyczności otrzymanych pochodnych kwasu tereftalowego.

Dysertacja została przygotowana starannie pod względem edytorskim. Występuje niewiele błędów stylistycznych, typograficznych i terminologicznych, które nie wpływają na wartość merytoryczną pracy. Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o drobnych uchybieniach dostrzeżonych przeze mnie podczas czytania dysertacji:

- str. 17 „enancjomerów L i R” powinno być „enancjomerów L i D”
- str. 34 i rysunek 11 „etinoamid” powinno być „etionamid”
- str. 40 „w celu wytworzenia czteroczłonowego medium pośredniego” proponuję „w celu wytworzenia czteroczłonowego produktu pośredniego”
- str. 47 „ π -steking” proponuję „oddziaływania typu π -steking”
- str. 59 na schemacie 16 podano warunki otrzymywania chlorowodorków estrów metylowych α -aminokwasów z pominięciem chlorowodorków estrów etylowych.

Pani mgr Aleksandra Świetlicka jest współautorem pięciu artykułów naukowych posiadających współczynnik wpływu (sumaryczny IF = 24,98, punktacja MEiN = 590) oraz dwóch publikacji nie posiadających współczynnika oddziaływania. Sumaryczna liczba cytowań prac których Doktorantka jest współautorem według bazy Scopus wynosi 52, zaś indeks Hirscha $h = 4$. Doktorantka jest również współautorem zgłoszenia patentowego pt. „Symetryczne tioamidy kwasu tereftalowego oraz sposoby ich wytwarzania”. Wyniki swoich badań Pani mgr Aleksandra Świetlicka prezentowała na 22 konferencjach naukowych (2 wystąpienia ustne, 24 prezentacje posterowe) oraz odbyła trzy naukowe staże zagraniczne. Na uwagę zasługuje również działalność Doktorantki w popularyzacji nauki. Pani mgr Aleksandra Świetlicka jest laureatką XII edycji Konkursu Wyróżnień Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Śląskiego (2020 r.). Stwierdzam, że dorobek naukowy Pani mgr Aleksandry Świetlickiej jest wartościowy jak na tak młodego naukowca.

W mojej opinii Doktorantka przedłożyła oryginalną w treści rozprawę doktorską, którą oceniam pozytywnie. Wyniki badań przedstawione przez Panią mgr Aleksandrę Świetlicką poszerzają zakres wiedzy związanej z otrzymywaniem zróżnicowanych strukturalnie ditioamidowych pochodnych kwasu tereftalowego i mogą zostać opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania.

Podsumowując, stwierdzam że przedłożona do recenzji dysertacja Pani mgr Aleksandry Świetlickiej pt. "Synteza pochodnych ftalowych i analiza ich profilu aktywności biologicznej" spełnia wymogi określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U z 2021 r., poz 478 ze zm.). Na tej podstawie, wnioskuję do Wysockiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

