

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Marty Rejmund pt. „Projektowanie i synteza nowych analogów tiosemikarbazonów jako potencjalnych farmaceutyków” wykonanej w ramach studiów doktoranckich Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach w Zakładzie Chemii Organicznej, pod kierunkiem prof. dr hab. Jarosława Polańskiego.

Przedstawiona do oceny praca obejmuje obszar badań chemii medycznej tj. projektowania, syntezy i poznania właściwości biologicznych wybranej grupy związków chemicznych. Jest ona kontynuacją wcześniejszych badań chemiczno-biologicznych prowadzonych w zespole profesora dr hab. Jarosława Polańskiego oraz dr hab. Roberta Musioła, w Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Uzyskane wartościowe wyniki, potwierdzające wielokierunkową aktywność biologiczną, a szczególnie aktywność przeciwnowotworową otrzymanych wcześniej pochodnych tiosemikarbazonów, w naturalny sposób zachęciły do rozwoju tych struktur.

Doktorantka zaplanowała syntezę nowych serii pochodnych tiosemikarbazonów a we współpracy z innymi specjalistami wykonanie badań biologicznych, które umożliwiły poznanie ich właściwości biologicznych w wybranych testach *in vitro*. Jako metodę projektowania nowych bioaktywnych cząsteczek zastosowano wprowadzenie do szkieletu tiosemikarbazonu struktury uprzywilejowanej, którą był heterocykliczny układ piperazyny a właściwie fragment różnie *N*-podstawionych piperazyn. Taki sposób projektowania nowych, potencjalnie bioaktywnych związków jest znany, jednakże doktorantka w części wstępnej pracy bardzo szeroko uzasadniła wybór właśnie pierścienia piperazynowego do modyfikacji chemicznej celowanych związków. Faktycznie, pochodne piperazynowe są często fragmentem farmakoforowym wielu struktur leków, zatem wybór tego układu heterocyklicznego do modyfikacji tiosemikarbazonów jest w pełni uzasadniony.

Badania własne doktorantki obejmowały przede wszystkim syntezę pochodnych tiosemikarbazonów, które otrzymywała według znanych wcześniej procedur. W wyniku dwuetapowej syntezy otrzymano 23 tiosemikarbazyny (w tym 10 do tej pory nie opisanych w literaturze), głównie z *N*-podstawionymi piperazynami oraz z innymi fragmentami aminowymi jak morfoliną, piperydyną czy aminokwasem glicyną. Kolejno, związki te w reakcji kondensacji z aldehydami lub ketonami pozwoliły uzyskać finalne tiosemikarbazony. Reakcje te wykonywane były w środowisku mikrofal, co znakomicie skróciło czas reakcji do około 20 minut a wydajności procesu były zróżnicowane ale zadowalające i pozwalające na izolację czystych produktów po krystalizacji. Efektem tych prac syntetycznych było otrzymanie przez doktorantkę imponującej ilości 102 nowych, nieopisanych dotychczas

tiosemikarbazonów. Na podkreślenie zasługuje bardzo staranne przedstawienie opisu syntezy i właściwości spektralnych wszystkich związków w części doświadczalnej pracy.

Dla wszystkich otrzymanych tytułowych związków wykonane zostały przesiewowe badania biologiczne oceniające w warunkach *in vitro* ich potencjalną aktywność antyproliferacyjną wobec dwóch linii komórek nowotworowych raka jelita grubego (HCT116p53^{+/+} i HCT116p53^{-/-}). Dla aktywnych w tych testach związków wykonano dodatkowo badania wobec komórek dwóch linii glejaków (U-251, Hs683) oraz raka piersi (MCF-7), ponadto ocenę cytotoksyczności wobec komórek prawidłowych fibroblastów (NHDF). Badania te zostały wykonane przez dr Małgorzatę Malarz pod kierunkiem dr Anny Mrozek-Wilczkiewicz w ramach współpracy z Zakładem Fizyki Ciała Stałego Uniwersytetu Śląskiego w laboratoriach w Chorzowie. Uzyskane wyniki potwierdziły znaczną aktywność przeciwnowotworową dla 26 związków a kolejne 26 związków miało umiarkowaną aktywność. Umożliwiło to doktorantce analizę zależności struktura - aktywność i wskazanie grupy trifluorometylowej podstawionej w pierścieniu fenylowym lub pirydynowym jako istotnego fragmentu strukturalnego dla aktywności związków. Wyniki te niewątpliwie będą pomocne w dalszych badaniach i pozwolą na wytyczanie dalszych kierunków modyfikacji chemicznej struktur wiodących i prac syntetycznych. Ponadto wybrane pochodne poddano ocenie w kierunku sprawdzenia ich potencjalnego działania przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybiczego w ramach współpracy z Uniwersytetami w Bratysławie i Brnie. Uzyskane wyniki potwierdziły taką aktywność dla niektórych związków. Podsumowując, zgodnie z założeniami pracy uzyskano nowe pochodne tiosemikarbazonów z uprzywilejowanym fragmentem *N*-podstawionej piperazyny o wartościowej aktywności antyproliferacyjnej. Stanowi to niewątpliwie osiągnięcie naukowe wykonanych badań.

Po zapoznaniu się z przedstawionym manuskryptem, mam kilka uwag redakcyjnych, które przedstawiam poniżej.

Praca napisana jest według schematu, w którym jego pierwszą częścią jest krótki rozdział „Założenia i cel pracy”, następnie „Część literaturowa” stanowiąca wprowadzenie do tematyki badawczej. Na podkreślenie zasługuje zapoznanie się doktorantki i przedstawienie w części wstępnej pracy wielu aspektów roli jonów żelaza w ustroju, mechanizmów działania biologicznego tiosemikarbazonów czy opis wielu aktywności farmakologicznych leków mających w swojej strukturze układ piperazyny. Kolejne rozdziały to „Badania własne”, „Podsumowanie”, „Część eksperymentalna” i „Literatura”. Ze względu na fakt, że doktorantka otrzymała ponad sto związków finalnych, ich prezentacja w pracy mogła być zrealizowana w różny sposób. Opis związków w „Części eksperymentalnej” jest bardzo dobrze przedstawiony (o czym już wspominałam), jednakże opis „Badań własnych” nie zawsze jest jasny i brakuje pewnych elementów. Przykładowo - brak schematów syntezy, które włączono w tekst w „Części eksperymentalnej”, lecz bez podpisu, numeracji schematu; brak struktur wszystkich otrzymanych związków a nie tylko aktywnych. W publikacjach dotyczących syntezy i badań aktywności biologicznej związków, zawsze najpierw jest część

chemiczna, opis syntezy i schematy reakcji wraz z warunkami procesów, potem wyniki badań biologicznych i analizy struktura – aktywność. Bardzo dobrze zostało napisane podsumowanie pracy wraz ze strukturami aktywnych związków. Dobór 146 pozycji piśmiennictwa jest prawidłowy i ilościowo rozsądny.

Uwagę redakcyjną miałabym natomiast do numeracji związków. Autorka dla związków aktywnych wprowadza dwa rodzaje numeracji. Cyfrowo-literową dla aktywnych tiosemikarbazonów w Tabeli 2 (1a-o; 2a-c; 3a-d; itd. aż do 14a-c) oraz dla tiosemikarbazonów opartych na szkielecie triapiny – ligandy L^1 – L^{12} na Rysunku 15. Ten ostatni jest bardzo czytelny w odróżnieniu od Tabeli 2 rozciągniętej aż na 6 stron. Pozostałe związki są nieujęte w tej numeracji.

Praca napisana jest poprawnie, aczkolwiek autorka nie uniknęła drobnych potknięć stylistycznych, stosując pewne uproszczenia a raczej używając pewnego żargonu chemicznego. Przykładowo: str. 57 „przesunięcie pasma ku fioletowi”; „heterocykle zawierające azot”; str. 62 „związki halogenowane na końcowym pierścieniu aromatycznym”. Ponadto nazwy leków pisane są w różny sposób, zazwyczaj z dużej litery (niepotrzebnie) w wersji polskiej lub też angielskiej. W tekście polskim powinno się używać jednolitego sposobu nazewnictwa, tzw. nazw międzynarodowych, niezastrzeżonych i spolszczonych nazw leków. Przykładowo (str. 40, *Oxatomide* – oksatomid; *Triapine* – triapina).

Podsumowując, przedstawione powyżej uwagi redakcyjne nie umniejszają wartości merytorycznej ocenianej pracy doktorskiej, wyników badań i dyskusji. Mogą one natomiast stanowić zachętę do wykorzystania ich przy przygotowywaniu pracy do publikacji.

Wartością naukową wykonanych prac mgr Marty Rejmund jest otrzymanie biblioteki nowych pochodnych tiosemikarbazonów, dla których wykazano wielokierunkowa aktywność biologiczną, w tym przeciwnowotworową, przeciwbakteryjną czy przeciwgrzybiczą.

Przedstawiona do oceny praca odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom naukowym na stopień doktora, dlatego stawiam wniosek Radzie Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach o dopuszczenie pani mgr Marty Rejmund 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
Barbara Malawska
Prof. dr hab. Barbara Malawska

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