



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Collegium Pharmaceuticum
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

telefon: 61-6418508
e-mail: mbernard@ump.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Andrija Pyriha

z tytułu

Proton tautomerism and stereoisomerism in 1,3-thiazolidinone derivatives

wykonanej w

Zakładzie Krystalografii Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w

Poznaniu

pod kierunkiem

Prof. dr hab. Mariusza Jaskólskiego

Na rozprawę doktorską magistra Andrija Pyriha składa się pięć artykułów opublikowanych w czasopiśmie o uznanej międzynarodowej renomie, a mianowicie J. Mol. Struct. (trzy artykuły), Acta Cryst. B (jeden artykuł) i Acta Cryst. C (jeden artykuł). Kopie publikacji zamieszczono w rozprawie wraz z oświadczeniami współautorów dotyczących ich udziału w wykonawstwie i opracowaniu manuskryptów. Poprzedzone są one stosunkowo krótkim, 56-stronicowym opisem w języku angielskim oraz dodatkowym, nie ujętym w doktoracie artykułem opublikowanym w czasopiśmie Synlett, a załączonym jako pewien rodzaj wstępu do rozprawy. Do rozprawy dołączone jest streszczenie w języku polskim i angielskim.

W swojej pracy Pan Andrii Pyrih zajął się problemem tautomerii protonowej w szeregu 4-aminowych pochodnych 1,3-tiazol-2(5H)-onu. Autor rozprawy otrzymał 10 związków, w których znaczącą dla tautomerii różnicę stanowił podstawnik w pierścieniu fenyloaminowym znajdującym się w pozycji 4 tiazolonu. Synteza przebiegała przez tionowanie ugrupowania 4-ketonowego za pomocą pięciosiarczku fosforu, a następnie nukleofilową wymianę grupy tioketonowej na niepodstawioną bądź podstawioną anilinę. W końcowym etapie syntezy w pozycję 5 otrzymanej pochodnej tiazolonu wprowadzono podstawnik dimetyloaminometylidenowy lub metoksykarbonyloametylidenowy.

Otrzymane związki poddano badaniom strukturalnym wykorzystując metodę rentgenograficzną oraz techniki spektroskopowe, a mianowicie NMR i IR. Badania

strukturalne, a w szczególności obecność i energię oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych potwierdzono w oparciu o obliczenia kwantowo-mechaniczne.

W wyniku powyższych badań strukturalnych autor rozprawy stwierdził, iż dominującą formą tautomeryczną opisanych w pracy pochodnych 1,3-tiazolonu jest tautomer aminowy i to zarówno w fazie stałej, jak i ciekłej (DMSO). Ponadto wykazał on, że obecność podstawnika lub jego brak w pierścieniu anilinowym będącym w pozycji 4 tiazolonu nie powoduje zmiany równowagi tautomerycznej w kierunku tautomeru iminowego. Stwierdził również, że podstawnik 4-anilinowy usytuowany jest w konformacji synperiplanarnej w stosunku do pierścienia tiazolonu, a konformacja ta jest dodatkowo stabilizowana obecnością słabego wiązania wodorowego między wodorem *orto* fenylu i atomem azotu N3 pierścienia heterocyklicznego.

Ponadto autor rozprawy ocenił wpływ podstawnika ylidenowego w pozycji 5 układu tiazolonu na mezomerię cząsteczki (publikacje 1 i 2). Stwierdził, iż podstawnik elektronodonorowy znacząco wpływa na efekt mezomeryczny ukierunkowując go na ugrupowanie ylidenowe, natomiast podstawnik elektronoakceptorowy powoduje uprzywilejowanie egzocyklicznego atomu azotu aminowego w tym efekcie. Manifestuje się to zmianami w widmie NMR: proton aminowy (grupa elektronodonorowa) pojawia się przy niższych wartościach przesunięcia chemicznego niż proton iminowy (grupa elektronoakceptorowa).

W publikacji oznaczonej jako D-5, oprócz syntezy i badań strukturalnych, potwierdzających powyżej przedstawione wnioski, przeprowadzone zostały także wstępne skринingowe badania aktywności przeciwnowotworowej pochodnych 1,3-tiazolonu, w których w pozycji 5 tego pierścienia umieszczono układ podstawionej pirazoliny. Jednakże badania te wykazały tylko umiarkowane działanie hamujące w stosunku do kilku linii komórek nowotworowych.

Jak wspomniałem powyżej, na rozprawę doktorską składa się pięć oryginalnych publikacji w recenzowanych czasopismach. W związku z tym trudno jest dokonać kolejnej recenzji tych artykułów. Mam, jednakże, szereg uwag i zapytań, które powinny być przedmiotem dyskusji w czasie obrony rozprawy, a mianowicie:

1. Na str. 36 autor rozprawy uzasadnia niepowodzenie syntezy izomeru z grupą trifluorometylową w pozycji *orto* obniżoną nukleofilowością *o*-trifluoroaniliny. Niewątpliwie jest to prawdopodobny argument, aczkolwiek różnice w nukleofilowości izomerów *orto*, *meta* i *para* nie są znaczące. Wydaje się, że głównym czynnikiem tego niepowodzenia są efekty stereoelektronowe mające

miejsce podczas podchodzenia tej pochodnej aniliny do atomu węgla, na którym zachodzi reakcja. Jest to reakcja addycji-eliminacji do układu iminowego (tautomer!), w którym sąsiadujący atom azotu stabilizuje pojawiający się ładunek ujemny. Obecność elektronoujemnego podstawnika *o*-trifluorometylowego stanowi zawadę stereoelektronową nie tylko w stosunku do tego atomu azotu, ale również koliduje z grupą odchodzącą, na której także pojawia się ładunek ujemny.

2. Czy były podejmowane próby syntezy związków z grupą nitrową w podstawniku anilinowym? W przypadku grupy trifluorometylowej mamy do czynienia z ujemnym efektem indukcyjnym, natomiast grupa nitrowa wywiera zarówno ujemny efekt indukcyjny jak i mezomeryczny. Z tego względu oddziaływanie grupy nitrowej na tautomerię byłoby interesujące dla porównania z wpływem innych grup funkcyjnych obecnych w pierścieniu aniliny. Mam jednak świadomość, że jeszcze bardziej obniżona nukleofilowość nitroaniliny mogłaby być istotną przeszkodą w syntezie pochodnych z grupą nitrową w pierścieniu fenyłowym.
3. Czy były podejmowane próby obliczenia energii tautomerów?
4. Czy obserwowano wydłużenie wiązania C13-H w przypadku, gdy atom wodoru bierze udział w wiązaniu wodorowym z N3?
5. Czy linie komórkowe nowotworów zostały specjalnie dobrane, czy też jest to t.zw. random-screening? Czy znany jest cel biologiczny (kinazy, ścieżka sygnałowa apoptozy, tubulina itp.) pochodnych 1,3-tiazolonu?
6. W związku z powyższym – czy znany jest wpływ tautomerii 1,3-tiazolonu (chodzi nie tylko o te opisane w rozprawie związku) na działanie biologiczne?
7. Dlaczego wybrano akurat pochodną pirazoliny jako element budowy potencjalnego środka przeciwnowotworowego?
8. Rozprawa napisana jest w języku angielskim. Język pracy jest zrozumiały, aczkolwiek autor rozprawy nie uniknął błędów typograficznych oraz gramatycznych – w kilkunastu przypadkach niezgodność czasów, nietypowy dla języka angielskiego szyk zdania (germanizmy) czy też rozwlekłość (z angielskiego *wordiness*). Co oznacza fraza *H volume* (str. 29, ostatnia linijka)?
9. Epidermal Derived Growth Factor jest bardziej znany pod określeniem EGFR czyli Epidermal Growth Factor Receptor.
10. Brak oznaczeń (symboli) tautomerów w tekście (str. 24, górny akapit) zmusza czytelnika do ciągłego porównywania tekstu z Ryc. 4.1.3. Ponadto na Ryc. 4.3.1 i 4.3.2 numeracja związków na schematach niezgodna jest z numeracją w podpisach

pod rycinami. Nieprawidłowa jest nazwa ...pirazolinometyleno... w związkach opisanych w publikacji D-5, skoro jest to ten sam układ metylidenowy pojawiający się w związkach otrzymanych w poprzedzających ją publikacjach.

Powyższe uwagi nie umniejszają jakości rozprawy, która, moim zdaniem, wykracza ponad przeciętną, ponieważ stanowi tematykę aż pięciu publikacji. Przeważającą część mojej recenzji stanowią zapytania mające na celu ożywienie dyskusji w czasie obrony pracy.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w Ustawie „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 roku i wnioskuję o dopuszczenie Pana mgr Andrija Pyriha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, dn. 20.12.2023

dr hab. Marek K. Bernard

Marek Bernard