



UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Prof. dr hab. Michał Piotr Marszałł

KATEDRA CHEMII LEKÓW
ul. Dr Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz,
tel. +48 52 585 35 32, fax. +48 52 585 35 29
e-mail: mmars@cm.umk.pl

Bydgoszcz, dn. 27.12.2023 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Andrii Pyriha

„Proton tautomerism and stereoisomerism in 1,3-thiazolidinone derivatives”

wykonanej pod kierunkiem Prof. dr hab. Mariusza Jaskólskiego,

na Wydziale Chemii

Uniwersytetu im. Adam Mickiewicza w Poznaniu

Obok izomerii, zjawisko tautomerii ma szczególne znaczenia dla wyjaśnienia aktywności biologicznej oraz reaktywności niektórych związków chemicznych. Odkrycie tego zjawiska nie bez znaczenia wpłynęło na rozwój nie tylko samej chemii organicznej ale również biochemii czy też farmakologii. Rozprawa doktorska pana Andrii Pyriha jest tego dowodem. Została ona wykonana pod promotorstwem pana prof. dr hab. Mariusza Jaskólskiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu i wpisuje się w ogromne doświadczenie i warsztat promotora.

Praca doktorska napisana jest w języku angielskim i liczy 56 stron. Stanowi ona opis do załączonego cyklu 5 publikacji. Wkład doktoranta został potwierdzony załączonymi oświadczeniami wszystkich współautorów. Należy podkreślić, że we wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem. Opis pracy obejmuje wstęp, cele, metodologię badań oraz wyniki i dyskusję do poszczególnych publikacji. Do pracy autor dołączył na 7 stronach dane uzupełniające z nazwami i strukturami związków omawianych w pracy, które z jednej strony zwiększają czytelność pracy z drugiej ułatwiają poruszanie się po przedstawionej tematyce.

Wstępem do cyklu 5 prac jest publikacja powstała ze wcześniejszej współpracy z prof. dr hab. Andrzejem Gzellą oraz dr Anetą Suseł z Katedry Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Opisuje ona syntezę i analizę struktury pochodnych, w tym oceny stereoisomerii 4-amino-1,3-tiazol-2(5H)-onu podatnych na zjawisko tautomerii protonowej. Podczas wstępnych badań doktorant zdobył doświadczenie, które wykorzystał w trakcie realizacji rozprawy doktorskiej. Powyższe pochodne wykorzystał w badaniach nad wpływem różnych podstawników elektronodonorowych oraz akceptorowych. W czasopiśmie *Journal of Molecular Structure* (2023), potwierdził występowanie badanych pochodnych w fazie stałej i ciekłej w formie tautomerycznej aminowej oraz konformacji synperiplanarnej. W czasopiśmie *Acta Crystallographica* (2023) opublikował kontynuację badań z podstawnikiem 5-dimetyloaminometylidyno-4-hydroksyfenyloaminowym uwzględniając różne położenie podstawnika OH- w pozycji orto, meta i para przy ugrupowaniu fenyłowym potwierdzając jednocześnie występowanie badanych związków ww. formach. Ponownie w czasopismach *Journal of Molecular Structure* (2024) oraz *Acta Crystallographica* (2024) podstawiając grupę metoksy oraz trifluorometylową w różnych pozycjach przy ugrupowaniu fenyłowym potwierdził występowanie wysoko stabilnych aminowych form tautomerycznych. Cykl kończy publikacja w czasopiśmie *Journal of Molecular Structure* (2021), w której przeprowadzono badania biologiczne na różnych liniach komórkowych zgodnie z procedurą National Cancer Institute opisywanych w pracy pochodnych zawierających w swojej strukturze ugrupowania farmakoforowe.

Do tej części mam pytania:

- na str 40 największa inhibicja wzrostu została pokazana dla związków nr 9 i 10. Czy dotyczy to również ostatniego zdania - raka nerki? Małe wartości współczynnika wzrostu zostały wykazane również dla związku nr 15

- na podstawie badań biologicznych (str 39) doktorant stwierdza umiarkowany wpływ części związków na inhibicje użytych linii komórkowych, tłumacząc ich słabą rozpuszczalnością w wodzie. Jaka była wartość dopuszczalna zawartości DMSO-woda w protokołach NCI? Czysto hipotetycznie - jeżeli dany związek/lek miałby być wdrożony do badań klinicznych celowanych - co można zrobić aby poprawić jego dostępność w miejscu działania leku?

-czy różna rozpuszczalność badanych związków wpłynęła na wybór różnych rozpuszczalników w procesie krystalizacji?

Reasumując przedstawione wyniki i wnioski, przeprowadzone badania są kontynuacją kierunku wytyczonego w ostatnich latach przez promotora i współautorów. Realizacja celu pracy przez autora wymagała umiejętności weryfikacji postawionych hipotez oraz umiejętności praktycznych związanych m. in. z analizą spektroskopii w podczerwieni, magnetycznego rezonansu jądrowego oraz analizy rentgenograficznej połączonych z szeroko pojętą analizą chemometryczną. Wykorzystując odpowiednie narzędzia badawcze oraz wiedzę i doświadczenie współautorów w tym również prof. R. Lesyka z Lwowskiego Narodowego Uniwersytetu Medycznego udało się osiągnąć cel - zweryfikować i potwierdzić występowanie zjawiska tautomerii protonowej w badanej grupie związków 5-ylideno-4-fenylomino-1,3-tiazol-2(5H)-onu, potwierdzając wyjątkowo dużą trwałość formy tautomerycznej. Jednocześnie w pracy potwierdzono również występowanie w konformacji synperiplanarnej ugrupowania fenylaminowego oraz konfigurację Z dla podstawnika ylidenowego. Warto podkreślić, iż materiał uzyskany podczas realizacji pracy doktorskiej został opublikowany w 5 pracach o łącznej punktacji Impact Factor ponad 14 a doktorant aktywnie uczestniczył w konferencjach i konwersatoriach. Wartość doktoratu podwyższa również fakt jego realizacji w ramach interdyscyplinarnych i międzynarodowych studiów doktoranckich współfinansowanych z „Program Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój”.

Stwierdzam, iż praca doktorska odpowiada wymaganiom stawianym przez obowiązujące przepisy. Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Pana mgr Andrii Pyriha do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych.

Kierownik
Katedry Chemii Leków

prof. dr hab. Michał Marszałt