



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Katedra Chemii Leków

Kierownik

Prof. dr hab. n. farm. Michał Marszałł

ul. dr A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

e-mail: mmars@cm.umk.pl

tel. +48 52 585 35 40

Bydgoszcz, dn. 12.02.2020 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr farm. Anety Pindela

„Badania zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej i stereoizomerii w pochodnych
4-amino-1,3-tiazol-2(5H)-onu”

wykonanej pod kierunkiem Prof. dr hab. Andrzeja Gzelli,

w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

oraz

pod kierunkiem dr hab. Andrzeja Łapińskiego, prof. IFM PAN

w Zakładzie Kryształów Molekularnych

Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu

Zjawisko tautomerii odgrywa ważną rolę w naukach biochemicznych i farmaceutycznych i jest przedmiotem zainteresowania naukowców z uwagi m. in. na fakt, iż określenie uprzywilejowanej formy tautomerycznej ma kluczowe znaczenie w wyjaśnieniu reaktywności chemicznej oraz aktywności biologicznej związków. Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Anety Pindela „Badania zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej i stereoizomerii w pochodnych 4-amino-1,3-tiazol-2(5H)-onu” jest również ważnym głosem w opisanej tematyce.

Badania zrealizowane w ramach rozprawy doktorskiej wpisują się w nurt badań prowadzonych przez zespoły z Katedry i Zakładu Chemii Organicznej UMP oraz Zakładu Kryształów Molekularnych Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu pod opieką promotorów przedstawionej rozprawy doktorskiej.

Praca doktorska ma prawidłowy układ - 247 stronicowej monografii. Rozpoczyna się spisem treści a następnie na ponad 40 stronach opisane są zjawisko i rodzaje tautomerii oraz znaczący wpływ tego zjawiska na aktywność związków biologicznie czynnych. Następnie przedstawiony jest przedmiot i cel pracy, gdzie na pierwszy rzut oka podczas jego lektury czytelnik z uwagi na bogaty opis może czuć zdezorientowany poznając wiele nowych faktów. Co prawda tak obszerny opis wynika z bogatego dorobku zespołu naukowego, co nie wątpliwie świadczy o jego dużym doświadczeniu naukowym, a postawione cele przez doktorantkę są pewnym etapem - konsekwencją prowadzonych/otrzymanych wyników badań. Nie mniej potencjalny czytelnik musi skupić swoją uwagę aby „wyekstrahować” cel(-e) rozprawy.

Zgodnie z treścią ww. rozdziału głównym celem są badania zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej w grupie 12 pochodnych 4-amino-1,3-tiazol-2(5H)-onu oraz 2 substratów wykorzystywanych do syntezy ww. związków przedstawionych na rys. 3.4 na str 56. Wszystkie badane związki wykazują podatność na zjawisko tautomerii protonowej a badania były przeprowadzone w fazie stałej i ciekłej. W tym celu Doktorantka wykorzystwała następujące techniki: rentgenowską analizę strukturalną, analizę spektroskopową widm IR i Ramana wspomaganą obliczeniami chemii kwantowej. Obok analizy zjawiska tautomerii protonowej dla badanych związków celem badań była również ocena stereoizomerii cząsteczek, jako potencjalny czynnik wpływający na reaktywność chemiczną i biologiczną. Podczas lektury badanych związków nasuwa się pytanie:

- czy zastosowanie różnych rozpuszczalników (krystalizacja) typu polarny/apolarny w badaniach strukturalnych dla poszczególnych związków wynikało z ich rozpuszczalności czy były inne wskazania?

Wnioski i podsumowanie badań strukturalnych są precyzyjnie i konkretnie opisane. Moim zdaniem do ciekawych wniosków można zaliczyć m. in.:

- związek 2 występuje w fazie stałej i ciekłej (DMSO) w formie tautomerycznej aminowej, co zaprzecza tezę z danych literaturowych, iż w fazie ciekłej przyjmuje formę iminową

- udowodniono istnienie współzależności pomiędzy konformacją i formą tautomeryczną w grupie badanych związków z układem fenyloaminowym.

Wyniki i wnioski części dotyczącej badań strukturalnych potwierdzają oryginalność zrealizowanych zadań badawczych. Umiejętność połączenia zagadnień teoretycznych oraz praktycznych w szczególności opanowanie metod fizycznych i obliczeniowych wykorzystywanych do badań zjawisk tautomerii protonowej było zapewne dla doktorantki – absolwentki kierunku farmacja, która posiada specjalizację z farmacji klinicznej, nie lada wyzwaniem.

Ciekawym tematem podjętym przez Doktorantkę była również analiza przestrzennego rozkładu substancji aktywnej występującego w danej formie tautomerycznej oraz substancji pomocniczych w gotowej postaci leku (w tablecie) za pomocą metod spektroskopowych w podczerwieni i rozpraszaniu Ramana. Zastosowane metody pozwoliły również określić średnie rozmiary ziaren ww. substancji wchodzących w skład tabletki. Wiedza na temat parametrów i możliwość ich kontroli ma ogromne znaczenie nie tylko z punktu widzenia technologii postaci leku ale również zwiększa skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Reasumując, dzięki dużej determinacji Doktorantki udowodniono, że wykorzystując trafnie dobrane metody eksperymentalne i narzędzia badawcze udało się zbadać zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej w analizowanej grupie związków. Oczywiście duży wkład mają również promotorzy niniejszej dysertacji dzięki, którym możliwa była m. in. współpraca z jednostką zagraniczną – zespołem prof. R. Lesyka z Lwowskiego Narodowego Uniwersytetu Medycznego. Przedstawioną mi do recenzji pracę oceniam bardzo dobrze. Mimo faktu, iż rozprawa przedstawiona jest w klasycznej formie, na każdym etapie pracy można zauważyć poprawność formułowania problemów i hipotez, analizy teoretycznej uzyskanych wyników jak również poprawnego wyciągnięcia wniosków. Mając na uwadze duży wkład Doktorantki w realizację pracy doktorskiej wierzę w to, że w najbliższej przyszłości możemy spodziewać się wzrostu jej aktywności publikacyjnej oraz czynnego udziału w sympozjach i konferencjach naukowych

Stwierdzam, iż praca doktorska odpowiada wymaganiom stawianym przez obowiązujące przepisy. Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. o dopuszczenie Pani magister farmacji Anety Pindela do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

KIEROWNIK
Katedry Chemii Leków
prof. dr hab. Michał Marszałł