

Prof. dr hab. n. farm. Jan Pachecka

Recenzja pracy doktorskiej

pt.: "Fluoropodstawione pochodne hydrazynowe benzo- γ -pironu.
Synteza, analiza spektroskopowa, ocena aktywności biologicznej,
kompleksy z jonami miedzi(II)"

wykonanej przez Pana mgr farm Krzysztofa Słomiaka
w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej Katedry Chemii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Promotor: dr hab. n. farm. Jolanta Nawrot-Modranka

Promotor pomocniczy: dr n. farm. Andrzej Łazarenkow

Recenzowana praca jest kontynuacją kilkuletnich badań prowadzonych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dotyczących aktywności biologicznej pochodnych 3-formylochromonu, w tym kompleksów tego związku z jonami miedzi.

Wiodącym celem badań stanowiących podstawę ocenianej pracy było, po pierwsze, otrzymanie na drodze syntezy chemicznej nieopisanych dotychczas w literaturze fluoropodstawionych hydrazynowych i hydrazydowych pochodnych 3-formylochromonu oraz ich związków kompleksowych z jonami Cu(II), po drugie, dokonanie oceny właściwości biologicznych otrzymanych związków.

Tak sformułowany cel pracy obejmował realizację zadań badawczych pozwalających na syntezę i ustalenie struktury oraz czystości chemicznej otrzymanych związków w oparciu o analizę pierwiastkową oraz oznaczanie temperatury topnienia, przeprowadzenie badań spektroskopowych w podczerwieni, badań spektroskopowych magnetycznego rezonansu jądrowego, spektrometrii mas oraz badań krystalograficznych.

W zakresie badań biologicznych przeprowadzono ocenę aktywności przeciwdrobnoustrojowej oraz oceniono działanie tych związków na proliferację linii komórkowych L929 i EA.hy926 z wykorzystaniem testu XTT.

Uważam, że cel pracy został sformułowany prawidłowo, a zaplanowane zadania badawcze mogły być wykonane dzięki współpracy Doktoranta z jednostkami naukowymi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi, Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego. Badania były finansowane ze środków pochodzących z dotacji dla młodych naukowców oraz dotacji statutowej Uczelni.

Tematyka badań jest nowoczesna i wpisuje się w ważną, z teoretycznego i praktycznego punktu widzenia, problematykę poszukiwania nowych i skutecznych substancji o spodziewanej aktywności biologicznej. Dobrze zaplanowane i w pełni zrealizowane badania, pozwoliły na osiągnięcie zamierzonego celu badań. Doktorant otrzymał osiem nowych pochodnych hydrazonowych i jedną pochodną hydrazydową w wyniku reakcji kondensacji fluoropodstawionych pochodnych hydrazyny i hydrazydu z 3-formylochromonem. Wykazał, że pochodna hydrazydowa tworzy monojądrowy neutralny kompleks z jonami Cu(II). Stwierdził, że wszystkie otrzymane związki, w tym kompleks, wykazują dużą stabilność na otwartym powietrzu. Przeprowadzone badania fizyko-chemiczne potwierdziły strukturę i czystość nowo zsyntetyzowanych pochodnych chromonu.

Doktorant otrzymał pięć pochodnych w postaci kryształicznej, przeprowadził rentgenowską analizę strukturalną tych pochodnych. Stwierdził, że ugrupowanie hydrazyny zorientowane jest podobnie we wszystkich badanych związkach w stosunku do układu benzo- γ -pironu z zachowaniem zgodności zarówno długości jak i kątów wiązań względem siebie. W badaniach biologicznych stwierdził, że otrzymane pochodne w testowanych stężeniach wykazują zróżnicowaną aktywność przeciwdrobnoustrojową w stosunku do 15 standardowych szczepów reprezentujących różne gatunki drobnoustrojowych. Niektóre z otrzymanych pochodnych wykazują, porównywalną lub wyższą niż związek odniesienia – cisplatyna, aktywność antyproliferacyjną.

Maszynopis recenzowanej pracy ma układ typowy dla prac doktorskich. Poszczególne rozdziały pracy zatytułowane: Wprowadzenie. Założenia i cel pracy. Przegląd literatury. Materiał i metody. Część doświadczalna. Wyniki i dyskusja. Wnioski. Piśmiennictwo. Załączniki i publikacja stanowiąca podstawę rozprawy doktorskiej. Streszczenie. Abstrakt. Wykaz skrótów. Dorobek naukowy Autora. zostały napisane dobrze i uszeregowane w logicznej kolejności. W rozdziałach pracy zatytułowanych "Wprowadzenie" oraz „Założenia i cel pracy”, Autor rozprawy przedstawił problematykę pracy oraz sformułował cel pracy i zadania badawcze. Uważam, że cel pracy stanowi oryginalne ujęcie ważnego elementu szerokiego problemu badawczego dotyczącego poszukiwania substancji leczniczych o większej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania.

Następny rozdział zatytułowany "Przegląd literatury" został napisany w oparciu o aktualne piśmiennictwo międzynarodowe. Przegląd zawiera informacje, które umożliwiły Autorowi prawidłowe sformułowanie założeń i celu pracy. Ta część pracy w sposób oczywisty wskazuje, że Autor rozprawy wykazuje dobrą znajomość problematyki badawczej oraz posiada zdolność logicznej selekcji informacji naukowej w kierunku uzasadnienia właściwego sformułowania celu i prawidłowej realizacji badań stanowiących podstawę recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Rozdział „Materiały i metody” zawiera dokładny, a zarazem przejrzysty, opis stosowanych metod i aparatury badawczej z uwzględnieniem metod fizyko-chemicznych i biologicznych, w tym badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej i działania antyproliferacyjnego zsyntetyzowanych przez Doktoranta pochodnych.

Rozdział zatytułowany „Część doświadczalna” zawiera dokładny opis warunków syntezy ośmiu hydrazonowych pochodnych 3-formylochromonu, syntezy hydrazydowej pochodnej 3-metylochromonu, syntezy kompleksu hydrazydowej

pochodnej 3-formylochromonu z jonami (Cu II). Opisy stosowanych metod syntezy są dokładne i pozwalają na odtworzenie warunków każdej stosowanej procedury otrzymywania badanych pochodnych. W każdym przypadku struktura chemiczna otrzymanych związków została potwierdzona z wykorzystaniem wyników analizy pierwiastkowej, analiz spektroskopowych IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS i badań krystalograficznych.

Przedstawioną w rozdziale „Wyniki i dyskusja” analizę uzyskanych wyników należy uznać za przekonującą i przejrzystą. Analiza pierwiastkowa i spektralna pozwoliła Autorowi rozprawy na ustalenie struktury chemicznej wszystkich otrzymanych pochodnych, w tym budowę kompleksu hydrazydowej pochodnej 3-formylochromonu z jonami (Cu II).

Doktorant stwierdził, że otrzymane związki charakteryzują się dużą stabilnością w „temperaturze pokojowej” oraz bardzo słabą rozpuszczalnością w wodzie i popularnych rozpuszczalnikach organicznych. Dobrze napisany jest podrozdział 6.3. poświęcony badaniom dyfrakcji rentgenowskiej pięciu pochodnych otrzymanych w postaci krystalicznej, Wyniki analizy rentgenostrukturalnej są zgodne z wynikami analizy pierwiastkowej i spektralnej badanych pochodnych. Rozdział ten uzupełniają wyniki wstępnego określenia aktywności przeciwdrobnoustrojowej otrzymanych pochodnych w stosunku do 15 testowych szczepów należących do różnych gatunków. Wyniki te oraz wyniki badania wpływu zsyntetyzowanych pochodnych na aktywność proliferacyjną linii komórkowych L929 i EA.hy926 oraz dyskusja uzyskanych wyników przedstawione są w sposób przekonujący..

Rozdział „Wnioski” zawiera 7 wniosków adekwatnych do uzyskanych wyników. Zwraca uwagę i zasługuje na podkreślenie ostrożność w formułowaniu wniosków, co dobrze świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta.

Rozdział zatytułowany „Piśmiennictwo” zawiera wykaz 125 pozycji literatury, głównie anglojęzycznej z lat 1933 – 2019, w tym ponad 70 pozycji z ostatnich 10 lat. Uważam, że Doktorant dokonał prawidłowego doboru literatury umożliwiającego przedstawienie problemu badawczego i dyskusję wyników badań własnych,

Rozdział zatytułowany „Załączniki” zawiera uzyskane wyniki badań spektroskopowych, rentgenostrukturalnych i biologicznych. Wyniki zostały przedstawione w sposób przejrzysty, nie budzący wątpliwości.

Następną część maszynopisu pracy stanowi kserokopia publikacji pt. „ Synthesis , spectroscopic analysis and assesment of the biological activity of new hydrasine and hydraside derivatives of 3- formylchromone” Molecules, 2018, 23, 2067, Publikacja stanowi podstawę rozprawy doktorskiej. Doktorant jest pierwszym współautorem w sześcioosobowym zespole autorskim publikacji.

Dobrze napisane jest streszczenie pracy.

Wykaz skrótów stosowanych w pracy nie budzi żadnych uwag.

Ostatnią część maszynopisu pracy stanowi wykaz dorobku publikacyjnego , na który składa się 10 pozycji zamieszczonych w latach 2013 -2018 w czasopismach naukowych i zawodowych, w tym 3 publikacji w języku angielskim. Większość (8/10) publikacji jest poświęcona sprawom zawodowym.

Recenzowaną rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Wnosi ona szereg nowych informacji dotyczących syntezy, analizy spektroskopowej oraz aktywności biologicznej fluoropodstawionych pochodnych hydrazynowych benzo- γ -pironu.

Stwierdzam, że Pan mgr Krzysztof Słomiak posiada odpowiednią wiedzę teoretyczną oraz wykazuje umiejętność prawidłowego stawiania i rozwiązywania problemów naukowych. Świadczy to, że Doktorant opanował umiejętność prowadzenia badań naukowych, co wskazuje na Jego dojrzałość naukową.

Osobiście uważam, że recenzowana rozprawa spełnia ustawowe warunki stawiane pracom doktorskim, dlatego też wnoszę o dopuszczenie Pana mgr K. Słomiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Jan Pachecka