



**8Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków
Lecznicznych z Pracownia Modelowania Komputerowego**

*Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin,
Tel./fax. 0-81-4487270/4487272*



**Chair and Department of Synthesis and Chemical Technology
of Pharmaceutical Substances with Computer Modeling Lab**

*Faculty of Pharmacy with Division of Medical Analytics
Medical University of Lublin
4A Chodzki str., 20-093 Lublin, Poland
Phone/fax *048-81-4487270/4487272*

Lublin, 30-05-2023

Recenzja rozprawy doktorskiej

Mgr inż. Sebastiana SZYMAŃSKIEGO

**z Katedry i Zakładu Podstaw Nauk Chemicznych
Wydziału Farmaceutycznego,
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

pt. „Badania ugrupowania podwójnego antronu w związkach pochodzenia naturalnego o znaczeniu biologicznym i farmaceutycznym.”

Wykorzystanie metod modelowania molekularnego w poszukiwaniu nowych leków staje się coraz powszechniejsze z uwagi na znaczne obniżenie kosztów takich poszukiwań oraz coraz większą ich skuteczność. Oprócz praktycznego aspektu modelowania – struktura celu białkowego, struktura liganda, wizualizacja oddziaływań ligand-białko możliwe jest także teoretyczna analiza struktury oraz zmian konformacyjnych w związkach naturalnych, często o skomplikowanej budowie w celu lepszego zrozumienia zachowania cząsteczek tych związków w organizmie człowieka.

Praca doktorska mgr Szymańskiego dotyczy tego drugiego zakresu badań nad naturalnymi substancjami występującymi w roślinach z rodzaju *Hypericum*, *Senna* i *Fagopyrum*, jako układ podwójnego antronu. Badane związki zawierały skondensowany układ ośmiopierścieniowy (fagopiryny i hiperycyna) lub połączone wiązaniem pojedynczym dwa układy trójpierścieniowe (sennidyny). Oprócz podstawowego szkieletu węglowego związku te zawierają polarne grupy funkcyjne –

karboksylowe, ketonowe, hydroksylowe lub pierścienie piperidynowe albo piperidynowe, lub niepolarne podstawniki alkilowe.

Badania dotyczyły analizy struktury przestrzennej i elektronowej ze szczególnym uwzględnieniem wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań pomiędzy podstawnikami oraz delokalizacji i ruchliwości elektronów. Doktorant wykorzystał oprogramowanie Gaussian 16 do tworzenia modeli badanych cząsteczek techniką ab initio stosując funkcjonały gęstości B3LYP/6-311⁺⁺G(d,p) z uwzględnieniem dyspersji Grimme'a GD3. Do obliczeń efektów rozpuszczalnikowych użył modelu PCM. Analizę QTAIM wykonał przy pomocy oprogramowania AIMALL, analizę oddziaływań niekowalencyjnych modelem NCI, anizotropię ładunku programem ACID a aromatyczność w oparciu o parametry HOMA i NICS uzyskane przy pomocy programu Gaussian 16 i AROMA.

Dysertacja mgr Szymańskiego oparta jest na trzech publikacjach w impaktowanych czasopismach (13.596) oraz obszernym wstępie, w którym większość informacji zawartych w publikacjach jest powtórzona. Celem pracy było wykorzystanie metod obliczeniowych do określenia struktury przestrzennej i elektronowej, określenie parametrów fizykochemicznych oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych oraz symulacja widm w cząsteczkach pochodzenia naturalnego zawierających ugrupowanie podwójnego antronu. Praca jest pracą czysto teoretyczną bez odniesienia do praktyki i doświadczeń eksperymentalnych.

Uzyskane w toku wykonywania pracy wyniki wskazują na to, że układ skondensowany podwójnego antronu nie jest płaski a przyjmuje różne konformacje kątowe pomimo jego aromatyczności. W przypadku układu z wiązaniem pojedynczym C-C wyniki wskazują na nietrwałość tego wiązania co sugeruje jego pękanie w ustroju. Efektu farmakologiczne i farmakodynamiczne mogą być związane z charakterem tych zmian ale nie zostały potwierdzone żadnymi eksperymentami.

Cel, który postawił sobie doktorant, czyli wykorzystanie technik obliczeniowych do analizy strukturalnej i elektronowej pochodnych podwójnego antronu został osiągnięty.

Trudno mi dyskutować z otrzymanymi wynikami ponieważ nie mam możliwości ich skonfrontowania. Jednocześnie znalazłem kilka błędów tekstowych, które należy usunąć:

- na stronie 4 w. 14 użyte jest powtórzenie „według przy użyciu”;
- na stronie 12 w. 4 w zdaniu brakuje spójnika „z” „...wraz charakterystycznymi”;

- na rys. 10-13 oraz 21-26 wartość energii nie jest przypisana do żadnej wielkości fizycznej. Jeżeli są to różnice w energii konformerów to jaka struktura była strukturą podstawową;
- konformery łatwo przechodzą jeden w drugi jeżeli różnica energii jest mniejsza niż 40 kcal/mol, natomiast te o różnicy wyższej są trudne lub niemożliwe do osiągnięcia;

Proszę doktoranta o ustosunkowanie się do tych uwag.

Pomimo przedstawionych wyżej uwag uważam, że oceniana dysertacja spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim, w związku ze spełnieniem wszystkich wymogów ustawowych artykułu 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.). Składam zatem wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr inż. Sebastiana SZYMAŃSKIEGO do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora..

Lublin, dn. 2023-05-30

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Syntezy i Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matusiuk
profesor zwyczajny