



Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych
Instytut Chemii

dr hab. Paweł Rodziewicz, prof. UJK

Kielce, 15.05.2023

**Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej zatytułowanej
„Teoretyczne badanie trójpierścieniowych związków o charakterze leczniczym”
przedstawionej Radzie Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w celu uzyskania stopnia doktora
w dziedzinie nauk farmaceutycznych**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej została wykonana w Katedrze i Zakładzie Chemii Analitycznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Ireny Majerz. Praca doktorska Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej dotyczy trójpierścieniowych związków o charakterze leczniczym a przedstawione badania teoretyczne opierają się na wykonanych obliczeniach kwantowo-mechanicznych. Warto podkreślić, że charakter pracy, opierający się na badaniach *in silico*, wpisuje się bardzo dobrze w obecne trendy nowoczesnych badań naukowych, gdzie wyniki prac eksperymentalnych nie są tylko wspierane za pomocą obliczeń, a wręcz odwrotnie, badania teoretyczne wskazują kierunek dla dalszych badań laboratoryjnych. W firmach farmaceutycznych o zasięgu globalnych (tzw. *big pharma*) jest to obecnie standardowa praktyka, zaś w świecie nauki połączenie wyników badań teoretycznych i eksperymentalnych staje się coraz powszechniejsze. Nie mam zatem wątpliwości, że tematyka badawcza podjęta przez Panią mgr inż. Małgorzatę Szymańską jest aktualna a ścieżka badań prawidłowa.

Praca doktorska Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej została przygotowana jako spójny tematycznie zbiór 4 artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych z listy JCR (Journal Citation Reports), która w Polsce jest często określana jako tzw. lista filadelfijska. Wskaźniki bibliometryczne nie mogą być jedynym czynnikiem określającym jakość dorobku naukowego, ale pozwalają one na zorientowanie się, w jakim stopniu określone czasopismo wpływa na stan powszechnej wiedzy. Z tego powodu warto nadmienić, że pierwszy artykuł został opublikowany w czasopiśmie *Journal of Molecular Structure* (2020, vol. 1200, 127095), którego wskaźnik wpływu wynosi 3.841 (IF za 2022 rok) a liczba punktów, z aktualnej listy czasopism Ministra Edukacji i Nauki, 70. Pozostałe 3 artykuły z lat 2021-2023 zostały opublikowane w czasopiśmie *Molecules*, którego wskaźnik wpływu wynosi 4.927 a liczba punktów z listy MEiN 140. W mojej ocenie, osiągnięte wskaźniki bibliometryczne są na bardzo wysokim poziomie, co oczywiście nie jest jedyną miarą jakości osiągnięć naukowych. Z punktu widzenia recenzenta, bardzo ważny jest fakt, że przedstawione wyniki badań zostały już poddane krytyce międzynarodowych recenzentów, których w czasopismach takich jak *Journal of Molecular Structure* lub *Molecules* jest zazwyczaj 2 lub 3. Artykuły były publikowane regularnie, w latach 2020, 2021, 2022 i 2023, co świadczy o systematycznej pracy Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej oraz bardzo dobrym zaplanowaniu badań naukowych. Najważniejszy, w mojej ocenie, jest fakt, że wszystkie opublikowane artykuły mają jedynie dwóch autorów, gdzie pierwszym

z nich jest zawsze Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska, zaś drugim Pani Promotor, prof. dr hab. Irena Majerz. Początkowo, to Pani Promotor była autorem korespondującym (*J. Mol. Struct.* 2020, vol. 1200, 127095 oraz *Molecules* 2021, 26, 502), co oznacza zainicjowanie badań oraz zaplanowanie przebiegu obliczeń teoretycznych. Znaczące jest jednak to, że z upływem czasu można zaobserwować zmianę tego trendu, gdzie w ostatnich dwóch publikacjach (*Molecules* 2022, 27, 790 oraz *Molecules* 2023, 28, 344) Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska jest także oznaczona jako autor korespondujący. Początkowa relacja uczeń-mistrza zmienia się i ewoluuje w kierunku dojrzałości naukowej Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej. W przypadku publikacji wieloautorskich lub pracy doktorskiej w formie maszynopisu zawsze najtrudniejszym zadaniem jest rozstrzygnięcie i określenie udziału poszczególnych autorów. W przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej nie mam żadnych wątpliwości co do samodzielności wykonania badań naukowych przez Panią mgr inż. Małgorzatę Szymańską. Fakt ten jest dodatkowo potwierdzony poprzez pisemne oświadczenia zawarte w treści opublikowanych publikacji (tzw. Author Contributions).

Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska zdecydowała się na przygotowanie swojej dysertacji doktorskiej w postaci spójnego tematycznie zbioru 4 artykułów, opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie naukowych z listy JCR, co wpływa na postać pracy doktorskiej, która składa się ze streszczenia w języku polskim oraz angielskim (po 1 stronie) oraz krótkich rozdziałów: Wstęp (2 strony), Metodyka (1 strona), Rezultaty (15 stron), Wnioski (14 stron) oraz Bibliografia (1 strona). Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska podaje także listę 3 konferencji krajowych, w których brała udział (w ostatniej pozycji, jako autor wymieniona jest Pani Małgorzata Polesiak, mogę się domyślać, że jest to nazwisko panięńskie, w mojej opinii, powinno być to odpowiednio zaznaczone). Udział Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej w konferencjach jest bardzo skromny ale w pełni zrozumiały ze względu na stan pandemii COVID-19 i odwołanie wielu znaczących wydarzeń naukowych. Układ pracy jest poprawny, choć mógłby być uzupełniony o wykaz skrótów stosowanych w badaniach. Praca jest napisana starannie i rzeczowo a użyty język odzwierciedla w sposób zrozumiały wykonane badania oraz sformułowane wnioski. Praca nie jest jednak wolna od drobnych błędów edytorskich, jak na przykład, brak wyjustowania tekstu na stronie 6 i 7 czy literówek typu „wielokrotne podstawienie” (strona 11) lub „1,8-dihydroksy-9-anranolu” (strona 18). Pojawiają się także pewne sformułowania, jak na przykład, „z uwzględnieniem dyspersji Grimma”, które w mojej ocenie powinny być poprawione. W tym przypadku, autorem poprawki na siły dyspersyjne jest prof. Stefan Grimme z Uniwersytetu w Bonn, więc odmiana jego nazwiska jest w tym miejscu nieprawidłowa.

W swojej pracy Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska podjęła się bardzo trudnego zadania, gdyż korelacja pomiędzy budową cząsteczek chemicznych a ich właściwościami leczniczymi nie jest oczywista. Z tego powodu zakres badań został ograniczony do związków trójpierścieniowych, których przykładem są, badane w pracy, pochodne fenotiazyn, dibenzoazepin, antronów i antrachinonów oraz 1,8-dihydroksy-9-antronu i 1,8-dihydroksy-9-antranolu, mające zastosowanie w medycynie i ziołolecznictwie. Badania teoretyczne obejmowały analizę parametrów strukturalnych, spektroskopowych oraz rozkładów gęstości elektronowej a także obliczenia parametrów aromatyczności HOMA i HOMED dla serii związków z różnymi podstawnikami (NO_2 , CHO , COOH , CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , OH , Cl , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Wybór podstawników był uwarunkowany ich właściwościami elektronodonorowymi lub elektronoakceptorowymi, zaś parametrem dodatkowo różnicującym pochodne związków była obecność heteroatomów lub wiązań podwójnych w pierścieniu. Dobór związków do badań teoretycznych uważam za właściwy, ich zróżnicowanie pozwoliło na pokazanie wielu korelacji, które przedstawię omawiając wyniki zawarte w poszczególnych publikacjach. Bardzo ważnym punktem badań była analiza wartości kąta pomiędzy płaszczyznami dwóch bocznych pierścieni aromatycznych w funkcji zmiany podstawników w danej serii związków. Pozwoliło to na zbadanie wpływu podstawników na aromatyczność związków oraz ruchliwość chmury elektronowej. Wszystkie

obliczenia wykonano dla izolowanych cząsteczek z użyciem teorii funkcjonału gęstości, korzystając z hybrydowego funkcjonału B3LYP (od nazwisk: A.D. Becke, Ch. Lee, W. Yang, R. G. Parr) oraz bazy funkcyjnej autorstwa John'a Pople oraz współpracowników, a mianowicie 6-311++G**. Użycie metody DFT nie jest tu zaskoczeniem, mając na uwadze ilość atomów w badanych związkach oraz mnogość analizowanych pochodnych i serii związków. Skalowanie metody DFT, rzędu N^3 , pozwala na dobry stosunek jakości uzyskanych energii do zużytego czasu obliczeniowego, co skutkuje tym, że DFT jest obecnie jedną z najczęściej używanych metod obliczeniowych. Można się oczywiście spierać o to czy nie bardziej zasadne byłoby użycie metod postharteree-fockowskich (post-Hartree-Fock), które bez wątpienia lepiej opisują właściwości elektronowe oraz strukturalne (należy tu nadmienić, że powszechnie błędnie pisane nazwisko *Fock* odnosi się do Władimira Aleksandrowicza Foka, rosyjskiego fizyka z St. Petersburga). Mając na uwadze skalowanie metod opartych na rachunku zaburzeń, jak na przykład MP2 czy lepszych, rzędu co najmniej N^5 , każda zmiana użytego schematu obliczeniowego związana jest ze znacznym zwiększeniem zasobów obliczeniowych. Można więc, bez wątpienia, posłużyć się lepszymi metodami niż DFT ale kosztem wielkości analizowanego układu lub ilości analizowanych pochodnych. Pozostawiam ten spór jako nierozstrzygnięty, jest to zresztą dość powszechnie dyskutowany problem wśród teoretyków, mając na uwadze ograniczone zasoby obliczeniowe. Podobna uwaga może dotyczyć wyboru bazy funkcyjnej i jej rozmiaru. Użyta w pracy baza 6-311++G** jest jedną z najbardziej rozbudowanych baz funkcyjnych, gdzie zawarte zostały także funkcje polaryzacyjne oraz rozmyte (czasami określane jako dyfuzyjne, choć nazwa ta może być myląca, gdyż odnosi się do angielskiej – diffuse basis functions). Ponownie jak wcześniej, pozostaje pytaniem otwartym, jak zmieniają się zawarte w pracy korelacje, jeśli użyjemy innego rodzaju baz funkcyjnych, np. tych utworzonych w grupie Thom'a Dunning'a? Kolejnym czynnikiem wpływającym na uzyskane wyniki może być użyty funkcjonał. W swojej pracy Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska zdecydowała się na zastosowanie jednego z najbardziej znanych i powszechnie używanych funkcjonałów, a mianowicie hybrydowy B3LYP. Funkcjonał ten jest nawet nazywany w literaturze standardowym, co pośrednio usprawiedliwia wszystkie osoby, które z niego korzystają, mając na uwadze słowa krytyki w odniesieniu do jego używania. Jest bardzo wiele publikacji krytycznych wobec używania funkcjonału B3LYP oraz jednocześnie wiele prac sugerujących korzystanie z tego podejścia. Punkt odniesienia zależy od wyboru zestawu cząsteczek użytych w obliczeniach oraz powiązania metody z bazą funkcyjną. W literaturze można znaleźć setki publikacji, gdzie porównanych jest kilka metod dla danego zestawu cząsteczek. Nie można zatem, według mnie, czynić zarzutu, że w pracy nie wykorzystano do obliczeń innych znanych funkcjonałów. Można jednak ponownie postawić pytanie, jak zmiana funkcjonału wpłynie na otrzymane wyniki? Myślę, że to pytanie może być zacznem ciekawej dyskusji naukowej podczas obrony dysertacji doktorskiej. W mojej ocenie, zastosowanie dokładnie takiej samej metody obliczeniowej do wszystkich badanych związków ma ogromną zaletę, gdyż można dzięki temu porównywać wyniki dla różnych grup związków, bez obawy, że zmiana funkcjonału czy bazy funkcyjnej wpłynie na wynik.

Najbardziej obszerny rozdział w pracy doktorskiej poświęcony jest otrzymanym wynikom. Jest on podzielony na podrozdziały: *Geometria badanych związków*, *Aromatyczność pierścieni*, *Gęstość elektronowa w punkcie krytycznym centralnego pierścienia*, *Eliptyczność wiązań w pierścieniu aromatycznym*, *Lokalna energia jonizacji*, *Wpływ obecności wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych*, *ACID* oraz *Badanie mechanizmu tautomerii keto-enolowej*. Podział na podrozdziały pozwala na przejrzyste opisanie wyników badań, moim zdaniem, brakuje jednak ich numeracji co powoduje niespójność tekstu. Każdy z podrozdziałów traktuje o innym aspekcie pracy i uważam to za bardzo ważne, gdyż pozwala na uwypuklenie najważniejszych wyników. W mojej opinii, najbardziej wartościowym jest podrozdział - *Geometria badanych związków*. W sposób bardzo przejrzysty pokazany jest najważniejszy parametr strukturalny, a mianowicie kąt pomiędzy płaszczyznami dwóch

bocznych pierścieni aromatycznych. Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska w sposób bardzo staranny podsumowała wyniki badań polegających na analizie zmiany wyżej wymienionego kąta w funkcji rodzaju podstawników w danej serii związków chemicznych. Takie analizy mają fundamentalne znaczenie dla projektowania nowych leków a wyznaczone korelacje pozwalają na szybkie wyeliminowanie pochodnych związku wyjściowego, które nie będą odpowiednie, co wpływa na ograniczenie czasu pracy w laboratorium. Jest to także przykład na zmianę charakteru modelowania molekularnego jako pewnego procesu. W latach 80. XX wieku sukcesem było, kiedy udało się odtworzyć za pomocą obliczeń kwantowo-mechanicznych właściwości danego układu uzyskane w drodze eksperymentu. Obecnie, na podstawie obliczonych korelacji, można przewidywać, które związki należy użyć do eksperymentu. Można nawet stwierdzić (oczywiście mając na uwadze wiele ograniczeń), że wyniki badań teoretycznych wskazują drogę dla badań eksperymentalnych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wiarygodność uzyskanych przez Panią mgr inż. Małgorzatę Szymańską wyników potwierdziły dane eksperymentalne otrzymane dla niektórych, dostępnych, struktur krystalicznych.

Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska podjęła się także trudu analizy aromatyczności pierścieni, która jest bezpośrednio powiązana ze zmianą struktury cząsteczki będącej wynikiem obecności różnego rodzaju podstawników. Istnieje wiele możliwości opisu aromatyczności pierścieni za pomocą parametrów strukturalnych. Przykładem mogą być parametry aromatyczności HOMA lub HOMED, które są powszechnie uznane w literaturze. Warto dodać, że oba te parametry zostały zaproponowane przez polskich naukowców, dlatego nie jest dla mnie zaskoczeniem taki wybór dokonany przez Panią mgr inż. Małgorzatę Szymańską. Oprócz wpływu obecności różnych podstawników na aromatyczność pierścieni, zbadano także jakie znaczenie ma obecność wiązań podwójnych oraz heteroatomów w środkowym pierścieniu. Bardzo ciekawym, jest według mnie, potwierdzenie zmiany struktury (z tym samym podstawnikiem) z aromatycznej na antyaromatyczną w zależności od upakowania w kryształach. W pracy została także zwizualizowana delokalizacja elektronów za pomocą metody opartej na anizotropii gęstości indukowanej prądem (z ang. Anisotropy of the Induced Current Density, w skrócie ACID), która jest rozwijana w grupie prof. Rainer'a Herges'a z Uniwersytetu Chrystiana Albrechta w Kilonii. Wygenerowane powierzchnie ACID pozwalają na lepsze zrozumienie delokalizacji elektronów w cząsteczce a tym samym analizę obszarów o mniejszej lub większej reaktywności, co jest pożądane w projektowaniu leków lub związków o znaczeniu leczniczym.

Oprócz parametrów strukturalnych, Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska analizowała także zmiany struktury elektronowej w oparciu o metodę QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules), w szczególności, zmiany gęstości elektronowej w punkcie krytycznym centralnego pierścienia oraz parametru modelu QTAIM, tzw. eliptyczności wiązania. Korzystając z wyżej wymienionych parametrów, wyznaczone zostały korelacje pomiędzy gęstością elektronową, energią potencjalną lub kinetyczną elektronów a kątem pomiędzy płaszczyznami dwóch bocznych pierścieni aromatycznych dla serii pochodnych fenotiazyn, 9,10-dihydriantracenu oraz 9H-tioksantenu. Znacznie bardziej poszerzona analiza korelacji tych oraz innych parametrów została przedstawiona w publikacjach, do czego nawiążę w dalszej części recenzji.

Z punktu widzenia chemii fizycznej bardzo ciekawe są wyniki przedstawione w podrozdziałach zatytułowanych *Wpływ obecności wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych* oraz *Badanie mechanizmu tautomerii keto-enolowej*. Omawiane zagadnienia są kluczowe dla zrozumienia reaktywności cząsteczek o znaczeniu leczniczym a metody teoretyczne pozwalają na bardzo dokładne analizy, szczególnie dotyczące położenia atomu wodoru. Analiza wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych za pomocą metod teoretycznych pozwoliła na wyznaczenie energii wiązania dla serii związków - pochodnych 1,8-dihydroksy-9-antronu oraz 1,8-dihydroksy-9-antranolu, co jest szczególnie istotne, gdyż takie dane są praktycznie niemożliwe do uzyskania w wyniku badań eksperymentalnych.

Tak samo kluczowe znaczenie dla zrozumienia reaktywności związków o znaczeniu leczniczym ma energetyka równowagi keto-enolowej, której badania eksperymentalne są bardzo skomplikowane a czasami wręcz niemożliwe. W badaniach eksperymentalnych już samo określenie położenia atomu wodoru jest trudne i wymaga użycia zaawansowanych metod dyfrakcji neutronów w celu wyznaczenia struktury krystalograficznej badanej substancji, co nie zawsze jest możliwe ze względu na ograniczony dostęp do źródła neutronów lub zbyt mały rozmiar analizowanego kryształu. Z tego powodu, wyniki badań wpływu podstawników na energetykę ścieżek reakcji przeniesienia protonu przedstawione przez Panią mgr inż. Małgorzatę Szymańską są niezwykle cenne. Zdecydowanie popieram opinię zawartą w pracy, że wszystkie związki chemiczne o charakterze leczniczym powinny być przebadane pod kątem możliwości występowania równowagi keto-enolowej, gdyż ma ona bardzo duży wpływ na właściwości fizykochemiczne.

Dalsza część pracy zawiera kopie artykułów opublikowanych jako spójny tematycznie cykl prac w recenzowanych czasopismach z listy JCR. Publikacje te przeszły proces wydawniczy tzw. *peer review* i zostały poddane dokładnej i rzetelnej ocenie ekspertów zewnętrznych, których tożsamość, w celu zachowania niezależności i wolności w wyrażaniu opinii, nie była znana autorom prac. Moje uwagi i komentarze do poszczególnych publikacji przedstawię w takiej kolejności, jak zostały one zamieszczone w pracy doktorskiej.

Artykuł w czasopiśmie *J. Mol. Struct.* 2020, vol. 1200, 127095

Przeprowadzona została optymalizacja geometrii w celu otrzymania globalnego minimum energii dla szeregu związków: pochodnych fenotiazyn, częściowo uwodornionego antracenu oraz tioksantenu. Analiza dotyczyła aż 65 różnych związków chemicznych, a niektóre z nich charakteryzowały się bardzo dużą ilością możliwych konformerów. Dla każdej struktury została wykonana analiza wibracyjna w celu potwierdzenia globalnego lub lokalnego minimum energii. Najbardziej wartościową część pracy, według mnie, stanowią korelacje pomiędzy gęstością elektronową, energią potencjalną lub kinetyczną elektronów a kątem pomiędzy płaszczyznami dwóch bocznych pierścieni aromatycznych a także korelacje pomiędzy kątami α_2 i α_1 uzyskane na podstawie wyników z obliczeń teoretycznych oraz danych eksperymentalnych (dyfrakcja rentgenowska). Mając na uwadze ogrom wykonanej pracy, na bazie już zoptymalizowanych struktur można pomyśleć o innych deskryptorach, które być może korelują z właściwościami leczniczymi analizowanych związków. Pojawia się zatem pytanie jakie inne parametry można brać pod uwagę?

Artykuł w czasopiśmie *Molecules* 2021, 26, 502

Podobnie jak w poprzedniej publikacji, przeprowadzona została optymalizacja geometrii (oraz analiza wibracyjna) w celu otrzymania globalnego minimum energii dla kolejnej serii składającej się z 53 związków: pochodnych antronów i antrachinonów. Celem była analiza wpływu podstawników na wartości, uprzednio zdefiniowanych, kątów α oraz β , które wskazują na wzajemne położenie dwóch płaszczyzn wyznaczonych przez boczne pierścienie aromatyczne. Wartości tych kątów nie są tylko jednym z wielu parametrów strukturalnych ale mają fundamentalne znaczenie dla aktywności związku chemicznego. Przykładem może być aktywność znanego powszechnie niesteroidowego leku przeciwzapalnego - diklofenaku i jego powinowactwo do wiązania się z cząsteczkami indukowanej cyklooksygenazy-2 w zależności od wzajemnego ułożenia pierścieni aromatycznych względem siebie. W publikacji pokazano korelacje pomiędzy gęstością elektronową, energią potencjalną lub kinetyczną elektronów a kątem pomiędzy płaszczyznami dwóch bocznych pierścieni aromatycznych. Dodatkowo wykorzystany został indeks aromatyczności HOMA (z ang. Harmonic Oscillator Model of Aromaticity) w celu poszukiwań korelacji pomiędzy tym parametrem a kątem α . Ważnym wnioskiem z badań jest zmiana parametru HOMA obliczonego dla środkowego pierścienia w kierunku aromatyczności

po przyłączeniu podstawnika o charakterze elektronodonorowym lub w przypadku podstawnika o charakterze elektronoakceptorowym, zmiana tego parametru w kierunku antyaromatyczności.

Artykuł w czasopiśmie *Molecules* 2022, 27, 790

Prowadzone badania teoretyczne dotyczyły analogów dibenzoazepin i zostały poszerzone o analizę z wykorzystaniem parametru HOMED (z ang. Harmonic Oscillator Model of Electron Delocalization) z powodu obecności heteroatomu w środkowym pierścieniu badanych związków. Parametr HOMED, pomimo innej nazwy, nie różni się z punktu widzenia metodologii (obliczanie sumy różnic długości wiązań) od HOMA, jest to więc naturalny wybór w przypadku badania dibenzoazepin. Z punktu widzenia dojrzałości naukowej Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej, ważny jest fakt, że w tej pracy jest ona autorem korespondującym. Ciekawym elementem badań jest tu porównanie wyników teoretycznych z istniejącymi danymi w krystalograficznej bazie danych małych cząsteczek organicznych, tzw. CSD (z ang. Cambridge Structural Database). Analiza dotyczyła zmian kątów α oraz β wskazujących na wzajemne położenie bocznych pierścieni aromatycznych. Utworzone histogramy dla szeregu związków pokazują bardzo wyraźnie, że kąty o wartości w zakresie 50-60° występują najczęściej, co jest z pewnością istotną wskazówką dla osób zajmujących się projektowaniem nowych leków. Warto nadmienić, że publikacja jest bardzo obszerna, liczy aż 23 strony i zawiera wiele korelacji w odniesieniu do struktury dla różnych pochodnych badanych związków. Praca ta zawiera także wyniki zastosowań nowych, w odniesieniu do poprzednich publikacji, metod badawczych, a mianowicie wizualizację delokalizacji elektronów za pomocą metody opartej na anizotropii gęstości indukowanej prądem (ACID) oraz analizę naturalnych orbitali wiązań NBO (z ang. Natural Bond Orbital). Z punktu widzenia projektowania związków o znaczeniu leczniczym, wizualizacje ACID pomagają zrozumieć reaktywność cząsteczek chemicznych w kontekście konkretnych atomów oraz wiązań, co jest niewątpliwie bardzo pożądane podczas poszukiwań nowych leków.

Artykuł w czasopiśmie *Molecules* 2023, 28, 344

Podobnie jak w poprzedniej pracy, tutaj także, Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska jest autorem korespondującym, co pokazuje, że nie tylko jest w stanie wykonać badania ale także zająć się całym procesem wysłania artykułu do redakcji oraz co najważniejsze udzielić odpowiedzi na pytania recenzentów i de facto prowadzić naukową dyskusję na temat swoich badań naukowych. Tematem tej bardzo obszernej publikacji (aż 24 strony) są badania teoretyczne pochodnych 1,8-dihydroksy-9-antronu polegające na analizie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych oraz energetyki równowagi keto-enolowej. W pracy przebadano łącznie 51 różnych izomerów, analizując przy tym dostępne dane, także te z krystalograficznej bazy danych małych cząsteczek organicznych. Zrozumienie energetyki równowagi keto-enolowej ma kluczowe znaczenie w reaktywności związków o znaczeniu leczniczym, dlatego uważam tą publikację za bardzo wartościową. Oprócz korelacji pomiędzy parametrem HOMA i kątem α oraz parametrami obliczonymi na podstawie analizy QAIM, wykonano także wizualizacje potencjału elektrostatycznego dla form ketonowych i enolowych. Podobnie jak w przypadku analizy ACID, takie wizualizacje pozwalają na lepsze zrozumienie reaktywności cząsteczek. Bardzo ważnym osiągnięciem jest analiza wpływu podstawnika na energię stanu przejściowego oraz obliczone w pracy wartości entalpii i entropii dla poszczególnych pochodnych. Właściwości fizykochemiczne zależą wprost od energetyki równowagi keto-enolowej, dlatego tak ważne jest wykonanie tego rodzaju badań teoretycznych dla związków o charakterze leczniczym.

Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska, korzystając z zaawansowanych metod chemii kwantowej, przebadła w swojej pracy prawie 200 związków o charakterze leczniczym lub mających potencjalnie takie własności. Na podstawie przedstawionych osiągnięć naukowych stwierdzam, że Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska potrafi określić cel badań, wykonać niezbędne obliczenia oraz przeprowadzić

dyskusję uzyskanych wyników. Co bardzo ważne, uczestniczyła ona także w procesie redagowania tekstu publikacji oraz korespondowała z recenzentami, prowadząc naukową dyskusję.

Konkludując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej spełnia wszystkie wymagania określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 roku, poz. 1668 ze zm.) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przyjęcie rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej, dopuszczenie do publicznej obrony i kontynuowanie dalszych czynności w ramach przewodu doktorskiego.

Ponadto, mając na uwadze wysoki poziom przedstawionych badań naukowych, ich oryginalność oraz przydatność w projektowaniu nowych leków lub substancji o znaczeniu leczniczym, a także fakt, iż Pani mgr inż. Małgorzata Szymańska jest autorem korespondującym w dwóch publikacjach, co dowodzi umiejętności prowadzenia samodzielnej pracy naukowej, zgłaszam wniosek formalny o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej.

 Paweł Podziwica