



# UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY  
Z ODDZIAŁEM ANALITYKI MEDYCZNEJ  
*Katedra i Zakład Chemii Analitycznej*

ul. Borowska 211A 50 – 556 Wrocław

tel. 071 784-03-05, fax 071 784-03-07

Email: irena.majerz@umed.wroc.pl

**prof. dr hab. Irena Majerz**

Wrocław, 27.09.2016

## RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr **Magdaleny Malik**  
zatytułowanej: „**Nowe analogi cis platyny o działaniu  
przeciwnowotworowym: syntezy, widma oscylacyjne i obliczenia metodami  
DFT**”

Rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Malik została wykonana pod kierunkiem Prof. dr hab. inż. Danuty Michalskiej-Fąk i przedstawiona Radzie Naukowej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej celem uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych.

Rozprawa doktorska mgr Magdaleny Malik dotyczy bardzo ważnego zagadnienia, jakim jest poszukiwanie nowych leków przeciwnowotworowych. Wstęp rozprawy doktorskiej stanowi zwięzły, starannie opracowany opis kompleksów platyny stosowanych jako leki przeciwnowotworowe oraz mechanizmu ich działania. Autorka rozprawy postawiła sobie za cel syntezę nowych pochodnych pikoplatyny, zbadanie ich struktury molekularnej przy użyciu metod teoretycznych, porównanie struktur teoretycznych ze strukturą eksperymentalną otrzymaną metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego, pomiar widm oscylacyjnych (IR i R) oraz dogłębną ich interpretację poprzez porównanie widm eksperymentalnych z widmami teoretycznymi oraz analizy drgań metodą PED. Końcowy rozdział rozprawy poświęcony jest badaniom aktywności przeciwnowotworowej otrzymanych związków wobec wielu linii nowotworowych oraz porównaniu jej z aktywnością innych kompleksów platyny używanych w terapii antynowotworowej.

Na szczególne podkreślenie zasługuje bardzo logiczny dobór badanych związków. Stanowią one modyfikacje pikoplatyny, w których ligandy odszczepialne zostały zastąpione kwasem orotowym lub jego pochodną oraz analogi cisplatyny, w których ligandy transportujące stanowią pochodne imidazolu. Syntezy badanych związków zostały wykonane dwiema metodami z określeniem wydajności i wynikami analiz elementarnych. Główną metodą badawczą użytą w pracy była spektroskopia oscylacyjna a widma eksperymentalne zostały zinterpretowane w oparciu o analizę teoretyczną. Wobec wielu publikacji dotyczących analizy spektroskopowej zawierających porównanie widm eksperymentalnych z teoretycznymi obliczonymi przy użyciu dowolnie wybranej metody i bazy funkcyjnej, szczególnie cenne w rozprawie jest użycie wielu metod teoretycznych, określenie błędu każdej z nich i świadomy wybór metody najlepiej nadającej się do analizy spektroskopowej badanych związków.

Rozprawa doktorska obejmująca 154 strony oraz 121 przypisów literaturowych właściwie dobranych do tematyki pracy napisana jest poprawnym językiem. Na szczególną uwagę zasługuje forma graficzna pracy zawierającej wiele rysunków ilustrujących struktury badanych związków i ich widma oscylacyjne.

Mimo ogromnej staranności podczas wykonywania pracy, redakcja rozprawy doktorskiej nie jest wolna od usterek. Jedną z nich jest podpis pod rysunkiem 10 (str. 14)

„Wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach pikoplatyny ...” podczas gdy rysunek ten zawiera wiązania międzycząsteczkowe, o czym Autorka wspomniała wcześniej na stronie 13.

Z układem wiązań wodorowych przedstawionych na rysunku 10 wiąże się inne, bardzo ważne pytanie. Dlaczego do porównania wyników teoretycznych z eksperymentalnymi struktury pikoplatyny wzięto pod uwagę jedynie strukturę cytowaną w dysertacji jako 35 (refcode NUDGIC). Oprócz tej struktury w bazie CSD występują jeszcze dwie inne struktury - NUDGIC01 (*Inorg. Chem.*, **2006**, 45(16), 6317–6322) oraz NUDGIC02 (*Zhongguo Xinyao Zazhi (Chinese New Drug Journal)*, **2010**, 19, 1605), dla których kluczowy dla tej struktury układ wiązań  $NH\cdots Cl$  jest inny. Również pozostałe parametry geometryczne cząsteczki pikoplatyny nieznacznie się różnią. Poszukując najlepszej metody teoretycznej do opisu badanych kompleksów Autorka rozważa bardzo niewielkie zmiany długości wiązań i kątów. Należałoby więc przede wszystkim porównać wszystkie dostępne w literaturze struktury.

Biorąc pod uwagę subtelne zmiany parametrów geometrycznych rozważanych w pracy należałoby dla struktur wyznaczonych eksperymentalnie wziąć pod uwagę wartości odchylenia standardowego.

Na stronie 55 Autorka opisuje czynniki skalujące używane dla obliczonych widm oscylacyjnych. Dla zakresu częstości powyżej  $1600\text{ cm}^{-1}$  stosowane są czynniki 0.942 lub 0.958 w zależności od zastosowanej metody obliczeń, w zakresie  $1600\text{-}800\text{ cm}^{-1}$  czynniki te wynoszą 0.975 lub 0.983, poniżej  $800\text{ cm}^{-1}$  obliczone częstości nie wymagają skalowania. Taki dobór czynników skalujących został uzasadniony w oparciu o wyniki literaturowe. Tymczasem dla widm związków (2) i (3) dla drgań rozciągających  $\nu(\text{N-H})$  wprowadzono dodatkowy czynnik skalujący równy 0.892 nie stosując go jednak dla tych samych drgań w związkach (4), (5). W naturalny sposób nasuwa się więc wątpliwość dotycząca zarówno wartości dodatkowego czynnika skalującego, jak i jego pochodzenia. Podobna wątpliwość dotyczy również braku skalowania zginających drgań grupy  $\text{NH}_3$  (nazwanej amoniakiem) w związkach (4), (5).

Podobnie na wyjaśnienie zasługuje wybór programów do analizy współrzędnych normalnych. Nie jest jasne dlaczego dla pikopatyny Autorka używała programu BALGA, dla związków (2) i (3) programu FCATR a dla pozostałych związków omawianych w rozprawie doktorskiej programu GAR2PED.

Drobną lecz znaczącą pomyłką jest podanie na stronie 60 kąta  $\text{C10N3PtN2}$  zamiast  $\text{C10N3PtCl5}$ . Nie jest jasne, dlaczego Autorka klasyfikuje jako silne wiązania wodorowe  $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$  wszak w żadnym z nich proton nie jest umieszczony w pobliżu połowy odległości pomiędzy donorem a akceptorem.

Podniesione przeze mnie kwestie i wątpliwości nie obniżają w istotny sposób ogólnej oceny rozprawy, która jest bardzo pozytywna. Niezależnie od ważności tematyki podjętej w pracy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Malik oraz otrzymanych rezultatów dających nadzieję na wprowadzenie do terapii nowych, bardziej skutecznych leków, na szczególne podkreślenie zasługuje wielorakość używanych przez Nią metod badawczych. Oprócz przeprowadzenia syntezy kompleksów platyny oraz charakterystyki uzyskanych produktów używanych podczas opisu syntezy nowych związków zostały wykonane badania spektroskopowe (IR i R) a pełna interpretacja widm oscylacyjnych nie byłaby możliwa bez starannie wykonanych

obliczeń z użyciem wielu metod teoretycznych. Przygotowanie rozprawy doktorskiej stanowi więc równocześnie wszechstronne przygotowanie Doktorantki do dalszej pracy badawczej. Nie mniej cenna jest wykształcona podczas przygotowywania pracy doktorskiej umiejętność pracy zespołowej.

Podsumowując stwierdzam, iż przedstawiona rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr. 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami) a także rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szczegółowego trybu przeprowadzania czynności w przewodach doktorskim i habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora z dnia 15 stycznia 2004 roku (Dz. U. nr. 15 poz. 128 wraz z późniejszymi zmianami) i wnioskuje do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie mgr Magdaleny Malik do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Stawiam ponadto wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Malik, która świadczy o dużej wiedzy, i wysokich umiejętnościach Autorki. Wyniki pracy doktorskiej mają nie tylko dużą wartość naukową, lecz mogą znaleźć zastosowanie w otrzymaniu nowych leków przeciwnowotworowych.

Iwona Majer