



Prof. dr hab. Grzegorz Schroeder

Poznań, 16.02.2019 r.

R E C E N Z J A

pracy doktorskiej pana mgr inż. Michała Górny vel Górniaka pt. „Synteza związków aminofosfonowych zawierających jednostki fluorogenne” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Pawła Kafarskiego.

Przedłożona praca doktorska pana mgr inż. Michała Górny vel Górniaka pt. „Synteza związków aminofosfonowych zawierających jednostki fluorogenne” została przygotowana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. inż. Pawła Kafarskiego na Wydziale Chemicznym w Zakładzie Chemii Bioorganicznej, Politechniki Wrocławskiej. Praca doktorska została przygotowana w tradycyjnej formie, liczy 176 stron maszynopisu i jest podzielona na rozdziały: stan obecnej wiedzy w zakresie dysertacji, cel pracy, badania własne, dane eksperymentalne – procedury i wyniki analiz oraz bibliografię liczącą 136 pozycji literaturowych. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji pracy doktorskiej zostały opublikowane w specjalistycznych czasopismach naukowych: Beilstein J. Org. Chem. 2014,10, 741–745, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements 2016, 191, 511-519. Prace te były już sześć razy cytowane przez innych naukowców.

We współczesnej diagnostyce wykrywanie chorób na wstępnym etapie ich rozwoju stanowi ogromny problem analityczny i medyczny. Z punktu widzenia analitycznego problem jednoznacznego różnicowania komórek/tkanek zdrowych i patologicznych do dnia dzisiejszego nie został rozwiązany. Trwają poszukiwania układów, systemów czy chipów diagnostycznych nie tylko dla opisu konkretnego stanu chorobowego, ale również dla kontroli przemian patologicznych zachodzących w żywych organizmach. Tematycznie praca doktorska mgr M. Górny vel Górniaka wpisuje się w ten nurt badań. Celem pracy doktorskiej była synteza związków aminofosfonowych z podstawnikami fluoryzującymi, wykazujących zmianę właściwości fluorescencyjnych pod wpływem różnych czynników zewnętrznych.

ul. Umultowska 89b, 60-780 Poznań
Tel. 604-817-938
NIP 777 00 06 350, REGON 000001293
wchem@amu.edu.pl

www.chemia.amu.edu.pl

Mgr inż. Michał Górny vel Górnjak w pierwszych rozdziałach dysertacji omówił na podstawie literatury narzędzia diagnostyczne stosowane w medycynie takie jak: bio-chipy diagnostyczne, macierze peptydowe, macierze białkowe oraz sondy fluorescencyjne. Autor skupił się w tym opracowaniu głównie na mechanizmie działania tych sond. Narzędzia diagnostyczne stosowane w medycynie wykorzystujące procesy chemiczne, jako różnicujące opis naszego stanu zdrowotnego każdorazowo dedykowane są do innego materiału biologicznego: analiza krwi, moczu, śliny czy materiału tkankowego. Takie podejście, niedyskutowane w pracy doktorskiej, związane jest z występowaniem i stężeniem markerów chorobowych w analizowanym materiale. W kolejnych rozdziałach Doktorant przedstawił zagadnienia dotyczące związków aminofosfonowych. Omówił nie tylko historię odkryć tych związków, ale również ich rolę i zastosowanie w rolnictwie, jako środków ochrony roślin oraz zastosowanie w medycynie. Związki aminofosfonowe wykazują aktywność cytostatyczną wobec niektórych komórek nowotworowych, antybakteryjną i przeciwgrzybiczą. Autor dysertacji przedstawił zależność pomiędzy aktywnością biologiczną tych związków a budową i strukturą aminofosfonianów. Omówienie klasycznych metod syntezy alfa-aminofosfonianów i kwasów fosfonowych zamyka część literaturową pracy doktorskiej.

Badania własne autora dysertacji można podzielić na kilka etapów:

1. Opracowanie metod syntezy wybranych związków aminofosfonowych zawierających podstawniki fluorogenne, z wykorzystaniem klasycznych reakcji syntezy lub ich modyfikacji. Autor w celu syntezy zaplanowanych układów przebadał reakcje syntezy Kabaczniaka-Fieldsa, reakcje zasad Schiffa i ich hydrofosfonylacji z wykorzystaniem benzylowych i fenylowych fosforynów aromatycznych oraz reakcje imin z fosforynem tris(trimetylosilylowym). Zdaniem mgr inż. Michała Górny vel Górnjaka wyniki tych badań wykazały, że zastosowanie opisanych metod syntezy nie daje zaplanowanych rezultatów, nie daje możliwości otrzymywania bibliotek związków różniących się znacznie budową, a synteza bibliotek strukturalnie różnorodnych aminofosfonianów o zaplanowanej konfiguracji jest pracochłonna i problematyczna. Wydajności reakcji są niskie a w wielu przypadkach tworzące się produkty znacznie odbiegają od zaplanowanych w momencie opracowywania metody syntezy. Tak pesymistyczną i krytyczną ocenę uzyskanych wyników nie podziela Recenzent tej dysertacji, w wielu przypadkach wydajności reakcji wynosiły 20-85%, co przy dzisiejszych metodach separacji produktów reakcji nie stanowi problemu w otrzymaniu jednego zaplanowanego produktu końcowego.

2. Drugim etapem badań była analiza zdolności fluorescencyjnych otrzymanych aminofosfonianów, jako potencjalnych markerów fluorescencyjnych. Autor zbadał wydajności kwantowe fluorescencji i określił oddziaływanie tych związków z koktajlem enzymatycznym otrzymanym z różnych tkanek ryb i zwierząt. Mgr inż. Michał Górny vel Górnjak napisał w podsumowaniu (str.111), „Mimo, że przedstawione wyniki pracy sugerują, że można założyć iż badania przyniosły sukces to wydajności fluorescencji otrzymanych aminofosfonianów są niesatysfakcjonujące. Najlepszym efektem charakteryzują się cząsteczki zawierające w strukturze grupy naftalenowe, antracenowe, feratrenowe oraz p-nitrofenolowe. Również oddziaływania z homogenatami pozwalają przypuszczać, że obrana ścieżka badań ma rację bytu jednakże pod warunkiem, że uda się otrzymać większą różnorodność struktur wykazujących silną fluorescencję.”

Tak, jak w przypadku opisanych metod syntezy, Autor pracy bardzo krytycznie ocenia uzyskane wyniki spektroskopowe. Zdaniem Recenzenta taka ocena jest uzasadniona, ale nie rzutuje na realizację celu pracy doktorskiej. Cel pracy postawiony Doktorantowi został osiągnięty, a uzyskane wyniki wniosły znaczący wkład w rozwój chemii związków aminofosfonowych. Przedłożona praca doktorska jest zatem dziełem naukowym cechującym się krytycznym i innowacyjnym podejściem penetrującym nowe obszary badawcze w zakresie chemii aminofosfonianów, zawierającym nowe, oryginalne dotychczas nie prezentowane ujęcia znanych już wcześniej prawidłowości.

Rozdział 7 dysertacji doktorskiej to zbiór danych spektroskopowych (31P, 1H, 13C NMR) i danych uzyskanych z spektrometrii mas (HRMS) dotyczących ok. 70 związków chemicznych otrzymanych w trakcie realizacji projektu badawczego. Ten zbiór danych starannie opracowany, jest bardzo pomocny w dalszych badaniach związków aminofosfonowych i stanowi unikalną bazę danych spektroskopowych.

Przedłożona do oceny praca doktorska dotyczy metod syntezy nowych pochodnych aminofosfonianów. Do najważniejszych osiągnięć Doktoranta zaliczam:

1. opracowanie metody syntezy aminofosfonianów zawierających podstawniki naftalenowe, antracenowe, fenatrenowe oraz p-nitrofenolowe;
2. identyfikację produktów pośrednich oraz produktów końcowych syntezy zaplanowanych aminofosfonianów zawierających podstawniki naftalenowe, antracenowe, fenatrenowe oraz p-nitrofenolowe, przeprowadzonej wg opisanych w literaturze lub zmodyfikowanych klasycznych metod otrzymywania pochodnych aminofosfonianów.

Przedstawione rezultaty badań opisane w dysertacji doktorskiej oraz publikacjach naukowych powstałych w ramach tej pracy, nasuwają kilka pytań, które będę dyskutował z Doktorantem w trakcie publicznej obrony pracy. Problemy, które pragnę przedyskutować z Doktorantem są następujące:

1. Od jakich parametrów zależy wydajność kwantowa? Czy można przewidzieć budowę związku organicznego np. aminofosfonowego o dużej wydajności kwantowej?
2. Klasyczne podejście do syntezy a metody chemii kombinatorycznej w otrzymywaniu układów o zdefiniowanych właściwościach.
3. Czy współczesna chemia dysponuje metodami izolacji z mieszaniny reakcyjnej oczekiwanego produktu? Jaka jest wymagana wydajność reakcji, aby otrzymać zaplanowany w syntezie związek?
4. Czy w przypadku związków aminofosfonowych obserwuje się różnicowanie oddziaływań z komórkami zdrowymi i komórkami nowotworowymi?

Przedstawiona rozprawa doktorska, przedłożona w postępowaniu o nadaniu stopnia doktora w zakresie nauk chemicznych, dyscyplina chemia udowodniła, że mgr inż. Michał Górny vel Górnjak posiadał umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz interpretacji uzyskanych wyników.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska pana mgr inż. Michała Górny vel Górnjak pt. „Synteza związków aminofosfonowych zawierających jednostki fluorogenne” spełnia zwyczajowe i prawne wymogi stawiane pracom doktorskim zgodnie z przepisami ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” (Dz. U. Nr. 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnioskuję do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

G. Schroeder

Prof. dr hab. G. Schroeder