

Wydział Farmaceutyczny
Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej
Prof. dr hab. n. farm. Dorota Gabriela Piotrowska

Łódź 1 lipca 2019

Recenzja pracy doktorskiej mgr Michała Falkowskiego zatytułowanej
„Podstawione i dendrymeryczne porfirazyny siarkowe o potencjalnym
zastosowaniu w medycynie – synteza i charakterystyka fizykochemiczna”
przedstawiona Radzie Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
w celu uzyskania stopnia doktora nauk farmaceutycznych

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze i Zakładzie Chemii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierunkiem prof. dr hab. Tomasza Goślińskiego, w zespole, który od wielu lat zajmuje się syntezą i oceną właściwości fizykochemicznych i biologicznych wybranych pochodnych porfirynoidów. Zadaniem badawczym jaki postawił sobie mgr Michał Falkowski była synteza i zbadanie właściwości fizykochemicznych nowych połączeń porfirazynowych. Jest to tematyka wysoce aktualna i nowatorska, zwłaszcza w aspekcie potencjalnych zastosowań medycznych nowo zsyntetyzowanych związków. Należy podkreślić, że chemia sensorów i biosensorów otrzymywanych z wykorzystaniem układu porfirynowego jest jednym z intensywniej rozwijających się kierunków badań. Powadzone są również prace ukierunkowane na wykorzystanie odpowiednio modyfikowanych pochodnych porfirynowych w terapii fotodynamicznej (PDT), która stanowi alternatywę dla klasycznych metod leczenia nowotworów takich jak radio- i chemioterapia.

Dysertacja przygotowana została w formie komentarza do spójnego tematycznie cyklu pięciu współautorskich, wysoko punktowanych prac o zasięgu międzynarodowym, które opublikowane zostały w latach 2015–2017. Dokumentację uzupełniają kopie wszystkich prac uwzględnionych we wspomnianym cyklu oraz oświadczenia współautorów, wymagane w przypadku rozpraw doktorskich przygotowanych w takiej formie. Całość uzupełnia opis sylwetki naukowej Doktoranta. Do zastosowania nowego podejścia do przygotowania rozprawy, coraz chętniej wykorzystywanego w ostatnim czasie, upoważnia Doktoranta nie tylko sam fakt wcześniejszego

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 33
e-mail: dorota.piotrowska@umed.lodz.pl
www.umed.pl

opublikowania wszystkich wyników badań, ale przed wszystkim Jego niezaprzeczalny znaczący udział w ich powstaniu. Z dołączonych oświadczeń i deklaracji Autora jednoznacznie bowiem wynika, że Doktorant wniósł istotny wkład w powstanie koncepcji przedstawionych badań, zsyntezował opisane w pracy nowe związki chemiczne, potwierdził czystość i udowodnił ich budowę chemiczną, a także uczestniczył w badaniach właściwości fizykochemicznych wykonywanych w ramach podjętej interdyscyplinarnej współpracy oraz, co najważniejsze, brał udział w przygotowaniu ostatecznych wersji manuskryptów publikacji. Oceniając wyniki badań uzyskanych przez mgr Michała Falkowskiego należy podkreślić, że wszystkie pięć prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej zostało opublikowanych w czasopismach z listy JCR i merytorycznie ocenionych przez niezależnych recenzentów. Jako recenzentka rozprawy mam zatem za zadanie ocenić zakres przedstawionych badań w kontekście podjętej tematyki, a w swojej recenzji skoncentruję się przede wszystkim na merytorycznej ocenie autoreferatu, będącego autorskim opracowaniem przygotowanym przez Doktoranta.

Opis prac własnych poprzedzony został obszernym wprowadzeniem, w którym Doktorant przedstawił znaczenie nanotechnologii w farmacji i medycynie. Szczególnie ważny z punktu widzenia podjętych badań jest podrozdział, w którym dokonano krytycznego przeglądu wiedzy na temat syntezy i zastosowań dendrymerów jako specyficznego rodzaju polimeru, ze szczególnym uwzględnieniem dendrymerycznych porfirynoidów.

W rozdziale *Przedmiot badań i zastosowana metodyka* opisano ogólne procedury oraz metodykę zastosowaną do oceny właściwości fizykochemicznych i biologicznych otrzymanych związków z odwołaniem do poszczególnych publikacji. Ponieważ mgr Falkowski uczestniczył w wielokierunkowym projekcie realizowanym w zespole prof. Goślińskiego podkreślić należy, że Autor wyraźnie rozgraniczona badania wchodzących w zakres własnej rozprawy doktorskiej od tych, które wykonane i zinterpretowane zostały przez współpracowników i ostatecznie ujęte we wspólnych publikacjach będących podstawą rozprawy doktorskiej.

Cel i zakres pracy zostały zdefiniowane w sposób przejrzysty, a poszczególne cele badawcze racjonalnie zaplanowane. Wyniki prac eksperymentalnych Doktorant opisał w kolejnych podrozdziałach, które korelują z wynikami opublikowanymi w kolejnych pracach (**P1–P5**).

Prace badawcze mgr Falkowski rozpoczął od zaprojektowania i syntezy nowych związków, serii porfirazyn zawierających w pozycji β ugrupowanie alkilosulfanylowe sfunkcjonalizowane odpowiednio w części peryferyjnej grupami izoftaloksylowymi, przy czym Doktorant zamierzał zbadać wpływ długości i charakteru łącznika (wzory oznaczone jako **3** w pracy, schemat 1,

str. 32). Wykorzystana została sekwencja wydajnych reakcji: alkilowania 5-hydroksyizoftalanu dimetylu α,ω -dibromkami alkilowymi, alkilowania soli sodowej dimerkaptomaleonitrylu zsyntezowanymi w pierwszym etapie bromopochodnymi, a następnie makrocyklizacji typu Linstead. Otrzymano serię czterech magnezowych porfirazyn, a jeden ze związków, pochodną z łącznikiem eterowym, przekształcono w porfirazynę niezawierającą jonu metalu. W tym miejscu nasuwa się drobna uwaga dotycząca stosowanej przez Doktoranta nomenklatury. Porfirazyny jako przedstawiciele związków makrocyklicznych z grupy porfiryroidów zdolne są do tworzenia kompleksów z jonami metali stąd nazwanie związku **4** „*bezmetaliczną porfirazyną*” jest niepotrzebnym powtarzaniem informacji. Doktorant zaobserwował, że długość i rodzaj łącznika (ugrupowanie alkilowe albo eterowe) pomiędzy funkcją izoftalową i fragmentem porfirazyny ma istotny wpływ na stabilność fotochemiczną otrzymanych układów makrocyklicznych. Szkoda, że w tej serii związków nie otrzymano odpowiedniej pochodnej z łącznikiem czterowęglowym. Czy pominięcie tego związku w zaprojektowanej serii było przypadkowe, czy może jest to świadoma decyzja Autora wynikająca z pogłębionych studiów literaturowych? Wszystkie otrzymane związki zostały w pełni scharakteryzowane, a przeprowadzone dowody strukturalne nie budzą wątpliwości. Doktorant wykazał się biegłością w interpretacji widm NMR oraz szczególnie diagnostycznych dla tej klasy związków widm UV-Vis. Jak należało oczekiwać, w widmach w tej serii związków nie zauważono istotnych różnic w charakterystycznych pasmach absorpcji bez względu na obecny w cząsteczce łącznik alkilowy, natomiast usunięcie centralnego atomu metalu z układu makrocyklicznego spowodowało rozszczepienie pasma Q. Trudno jednak zgodzić się w pełni z końcowym wnioskiem Autora, że „*powodem rozszczepienie pasma Q po usunięciu metalu jest utrata symetrii cząsteczki*”. Obserwowane różnice wynikają raczej ze zmiany rozkładu gęstości elektronowej w aromatycznym układzie makrocyklicznym obecnym w metaloporfirazynie i porfirazynie.

W oparciu o wykonaną we współpracy analizę fotofizyczną wykazano, że otrzymane w w/w serii związki nie wykazują dobrych zdolności generowania tlenu singletowego. Dla badanych związków nie odnotowano również wysokiej emisji fluorescencji. Doktorant założył, że efektywność metaloporfirazyn może zależeć o metalu znajdującego się w centrum makrocyklu, dlatego otrzymaną w pierwszej serii porfirazynę **4** wykorzystał w syntezie kolejnych pochodnych, które otrzymane zostały poprzez potraktowanie związku **4** odpowiednio solami: miedzi(II), kobaltu(II) oraz żelaza(II). Tym razem Doktorant zaobserwował istotne różnice w widmach UV-Vis otrzymanych związków. Zbadane zostały właściwości oksydacyjno-redukcyjne, a następnie związki osadzono na tlenku grafenu i poddano elektrochemicznej

redukcji wytwarzając nanostrukturalne materiały hybrydowe. Niewątpliwym osiągnięciem tej części projektu było otrzymanie modyfikowanych materiałów na bazie zredukowanego tlenku grafenu oraz porfirazyn kobaltowych i żelazowych, które zdaniem Autora w przyszłości mogą znaleźć wykorzystanie w rozwoju zaawansowanych elektrod do zastosowań elektrokatalitycznych.

W dalszej części projektu mgr Falkowski podjął się nowego zadania syntetycznego polegającego na otrzymaniu pochodnych porfirazyn magnezowych z peryferyjnymi ugrupowaniami benzyloksylowymi (związki oznaczone w pracy jako **6a–6c**). Badane związki wykazywały względnie niskie zdolności generowania tlenu singletowego i wysoką aktywność katalityczną. Podkreślić należy, że Autor wykazał, iż aktywność redoks zmniejsza się wraz ze wzrostem średnicy dendrymeru, dlatego do osadzania na wielościennych rurkach węglowych wybrano pochodną **6a** z ugrupowaniem 3,5-dibenzylowym. Niewątpliwym sukcesem jest zaobserwowana przez Doktoranta poprawa odwracalności elektrochemicznej badanej pochodnej porfirazyny po jej połączeniu z wielościennymi nanorurkami węglowymi. Elektrody modyfikowane tym dendrymerem i wielościennymi nanorurkami węglowymi z powodzeniem wykorzystano do elektrolitycznego oznaczania nadtlenu wodoru, obserwując polepszenie elektrolitycznego sygnału zmodyfikowanej elektrody. Doktorant postuluje, że w dalszym rozwinięciu tak zmodyfikowany materiał może w przyszłości znaleźć zastosowanie jako warstwa katalityczna w biosensorach glukozy.

Zwieńczenie prac eksperymentalnych stanowi opracowanie drogi syntezy magnezowej porfirazyny, w której ugrupowania izoftaloksylove w związku **3c** zastąpiono funkcjami *p*-nitrofenoksyłowymi. Szkoda, że Doktorant nie pokusił się o choćby krótki komentarz wyjaśniający świadomy wybór grupy nitrowej jako najlepszego podstawnika w kontekście uzyskania pożądanych właściwości zaprojektowanego związku. W dalszej części pracy Autor wspomina wprawdzie, że jest to ugrupowanie „*aktywne elektrochemicznie*”, dlatego w ramach współpracy podjęto badania elektrochemiczne otrzymanej pochodnej makrocyklicznej. Zakładam jednak, że jest to skrót myślowy, a struktura związku została racjonalnie zaprojektowana w oparciu o przesłanki literaturowe. W końcowym etapie mgr Falkowski ocenił właściwości elektrochemiczne otrzymanej pochodnej metodami woltamperometrycznymi.

W podsumowaniu części badań własnych pragnę podkreślić, że zostały one zaplanowane logicznie, a następność podejmowanych zadań świadczy o metodycznym podejściu do badanego zagadnienia. Mgr Falkowski opanował warsztat syntetyczny, posługuje się nowoczesnymi metodami identyfikacji związków organicznych o złożonej strukturze. Potwierdza

to nie tylko doskonałe przygotowanie warsztatowe, ale również dowodzi dojrzałości naukowej Doktoranta.

Mgr Michał Falkowski jest młodym naukowcem, o wyróżniającym dorobku naukowym, na który składa się 7 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2015–2018 o sumarycznym IF = 13,731 oraz jednej pracy, która w chwili składania dokumentacji znajdowała się w fazie recenzowania. Rozpoznawalność prac współautorstwa mgr Falkowskiego znajduje swoje odzwierciedlenie w liczbie cytowań oraz wysokim, jak na tak młodego naukowca wskaźniku Hirscha (4). W swoim dorobku posiada również 45 komunikatów zaprezentowanych na zjazdach krajowych i zagranicznych.

Podkreślić należy wybiegającą poza standardową aktywność Doktoranta już na bardzo wczesnym etapie działalności naukowej. Mgr Falkowski odbył cztery krótkoterminowe staże zagraniczne w prestiżowych ośrodkach naukowych, jest również laureatem stypendium przyznawanego przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu Etiuda. Dwukrotnie zdobył nagrody Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przyznawane najlepszym doktorantom. Jako kierownik i wykonawca brał udział w realizacji projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że praca mgr Michała Falkowskiego spełnia kryteria ustawowe stawiane rozprawom doktorskim (*Ustawa o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r; Dz.U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami*). Wnoszę zatem do Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoki poziom przeprowadzonych badań, aktualność tematyki badawczej i walory aplikacyjne wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

