



Poznań, dnia 4 października 2019 roku

Prof. ucz. dr hab. Tomasz Pospieszny  
Pracownia Chemii Mikrobiocydów  
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8  
61-614 Poznań  
tposp@amu.edu.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr ANETY KOSIŃSKIEJ**  
**pt. „Synteza i zastosowanie nowych cząsteczek zawierających fragmenty**  
**metalokarbonylowe oraz grupy fosforoorganiczne lub nanocząstki magnetyczne”**  
**wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego**  
**pod kierunkiem prof. UŁ dr hab. Bogny Rudolf**

Rozwój cywilizacji nieustannie prowadzi ludzkość do coraz lepszego i wygodniejszego trybu życia. Jest on jednak okupiony różnymi zagrożeniami wynikającymi z jednoczesnego rozwoju ewolucyjnego mikroorganizmów, które stają się bardziej odporne na stosowane środki farmakologiczne. Z tego względu niezwykle uzasadniona jest praca nad poszukiwaniem nowych, skuteczniejszych leków zwalczających patogeny wywołujące choroby. Do tej grupy związków z pewnością należy zaliczyć związki fosforoorganiczne takie jak aminofosfoniany oraz kwasy aminofosfonowe, które jako strukturalne analogi aminokwasów odgrywają istotną rolę w biochemii, farmacji i medycynie. Modyfikacja ich struktury poprzez wprowadzenie grupy metaloorganicznej może spowodować zmiany we właściwościach fizykochemicznych tych związków oraz zasadniczo wpłynąć na wzrost ich aktywności biologicznej. Dlatego obrany przez Panią mgr Anetę Kosińską cel pracy doktorskiej polegający na badaniach związanych z syntezą oraz właściwościami cząsteczek zawierających fragmenty metalokarbonylowe i grupy fosforoorganiczne, w moim odczuciu, jest w pełni uzasadniony.



Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska jest pracą liczącą 217 stron. Ma ona typowy układ dla tego typu opracowań, na który składają się: Streszczenie (2 strony), Abstract (1 strona), Przegląd literaturowy (43 strony), Cel pracy (2 strony), Badania własne (47 stron), Podsumowanie i wnioski (3 strony), Część eksperymentalna (63 strony), Wykaz stosowanych skrótów (3 strony), Literatura obejmująca 212 pozycji (19 stron) i Dorobek naukowy Autorki (5 stron). Szkoda, że Autorka nie zestawiła listy tabel, rysunków i schematów, co niewątpliwie ułatwiłoby ich odszukiwanie w tekście. Na uwagę zasługuje będący na dobrym poziomie dorobek naukowy Doktorantki, na który składają się 2 opublikowane prace oryginalne i 1 monografia, 4 komunikaty ustne (w tym 2 wygłoszone na konferencjach zagranicznych) oraz 20 komunikatów posterowych (w tym 2 na konferencjach zagranicznych). Warto podkreślić, że Doktorantka odbyła także 3 trzymiesięczne staże zagraniczne (Francja) oraz 1 miesięczny krajowy (Białystok). Była także kierownikiem i wykonawczynią w 2 grantach dla młodych naukowców. Uważam, że wszystkie powyższe wskaźniki świadczą o dobrym poziomie prezentowanych prac naukowych i stanowią podstawę do postępowania związanego z nadaniem stopnia naukowego doktora nauk chemicznych. Sądzę także, że interesująca z eksperymentalnego punktu widzenia tematyka badawcza realizowana przez Doktorantkę będzie stanowiła w przyszłości zwiększenie Jej dotychczasowych wyników bibliograficznych. Na podstawie lektury rozprawy doktorskiej oraz analizy dorobku naukowego Pani mgr Anety Kosińskiej mogę stwierdzić, że jest ona dobrze rokującym na przyszłość młodym naukowcem.

Pierwsza część dysertacji uzasadnia potrzebę wykonania opisanych w pracy badań i przedstawia w sposób treściwy charakterystykę związków metaloorganicznych, związków fosforoorganicznych oraz nanocząstek magnetycznych. Cel pracy stanowiący drugą i zarazem najważniejszą część rozprawy zakładał syntezę, analizę oraz badania biologiczne nowych kompleksów metaloorganicznych zawierających fragmenty fosfoorganiczne oraz modyfikację nanocząstek magnetycznych. Celem, który jak rozumiem powstał w trakcie realizacji pracy,

były badania reakcji oksy-Michaela kompleksów metalokarbonylowych zawierających ligand maleimidato.

Jako metody charakterystyki spektralnej Autorka wybrała spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego zarówno jąder wodoru, węgla jak i fosforu, spektroskopię w podczerwieni oraz spektrometrię mas. Wszystkie dane przedstawione są czytelnie i stanowią niewątpliwie wartościowy materiał dokumentujący trud pracy.

Dla wybranych związków (**2.24a-c**, **2.25a-c**, **2.26a-c**) zostały wykonane badania biologiczne pod kątem inhibicji wobec cholinoesterazy. Związki nie wykazywały oczekiwanej aktywności, ale Autorka w sposób przekonujący uzasadnia jej brak. Przeprowadzono również badania toksyczności tych związków względem komórek prawidłowych z płuca chomika chińskiego. Badania wykazały brak lub niewielką toksyczność tych związków. Z kolei kompleksy **2.33a-c**, **2.34a-c** i **2.35a-c** zostały przebadane pod kątem aktywności przeciwnowotworowej i toksyczności komórek prawidłowych. Badane związki nie wykazywały toksyczności wobec komórek prawidłowych, a także względem komórek nowotworowych.

Autorka przeprowadziła również immobilizację fragmentów metalokarbonylowych na nanocząstkach magnetycznych stosując addycję Michaela kompleksów do grup tiolowych i aminowych znajdujących się na powierzchni nanocząstek (metoda I) oraz reakcję kompleksu z grupami tiolowymi (metoda II). Prace te umożliwiły Autorce badania degradacji związków pod wpływem światła przy użyciu spektroskopii IR, a także aktywności przeciwbakteryjnej wolnych kompleksów metalokarbonylowych oraz kompleksów immobilizowanych na nanocząstkach magnetycznych. Te ostatnie okazały się wysoce aktywne wobec bakterii *Pseudomonas aeruginosa* oraz grzybów *Candidia albicans*.

W trakcie realizacji badań dotyczących reakcji aminofosfonianów z kompleksami metalokarbonylowymi Doktorantka otrzymała nowy związek – produkt addycji etanolu do wiązania podwójnego maleimidu w kompleksie metalokarbonylowym żelaza. Jego struktura została potwierdzona w oparciu o badania rentgenostrukturalne. W miarę dalszych

badania doktorantka otrzymała również strukturę krystalograficzną analogicznego związku otrzymanego w wyniku addycji metanolu do wiązania podwójnego liganda maleimidowego w kompleksie metalokarbonylowym żelaza. W tym przypadku poza oczekiwanym produktem addycji powstały także kryształy produktu addycji metanolu do wiązania podwójnego maleimidu, ale bez części metaloorganicznej. W dysertacji mgr Kosińska w bardzo przekonujący sposób wyjaśnia sposób powstania produktu, skłaniając się do fotodegradacji kompleksu metaloorganicznego.

Jeśli chodzi o formalną stronę przedstawionej mi do recenzji pracy muszę z dużym uznaniem zaznaczyć bardzo staranną szatę graficzną i dbałość o dobre zilustrowanie wywodzonych tez rysunkami, schematami i tabelami. Korekta nie pozostawia wiele do życzenia, jest kilka pomyłek literowych, ale uważam, że jest to praktycznie nie do uniknięcia i spotyka się je w recenzowanej pracy w stopniu dużo niższym niż to bywa zazwyczaj.

Jednocześnie chciałbym, aby Autorka pracy ustosunkowała się do moich krótkich pytań:

- 1) Czy przed przystąpieniem do badań biologicznych przeprowadzała Pani badania *in silico*? Jeśli tak, to jakimi kryteriami się Pani kierowała?
- 2) Czy w widmach ESI-MS poza jonom  $[M+H]$  były widoczne jony fragmentacyjne? Czy podjęła się Pani prób ich interpretacji? Czy wykonała Pani badania z zastosowaniem innych technik jonizacji?
- 3) Dla otrzymanych struktur rentgenograficznych kompleksów **2.36**, **2.37**, **2.38** str. 92 stosowała również Pani metody obliczeniowe (str. 97). Czy mogłaby Pani uściślić jaką metodą były one wykonane? Czy poza optymalizacją struktury analizowała Pani inne dane uzyskane z obliczeń teoretycznych?

Reasumując stwierdzam, że dysertacja mgr Anety Kosińskiej spełnia wszystkie wymogi określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) oraz Rozporządzenie



Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 roku (w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, Dz.U.2016, poz. 1586). Na tej podstawie wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr Anety Kosińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

*Tomasz Rosjenczyk 01-10-19*