



Recenzja rozprawy doktorskiej magistra Michała Michalaka pt. „Badanie nad procesami utleniania biopoliestrów alifatycznych i ich analogów”

Przedstawione w recenzowanej pracy wyniki nawiązują do tematyki badań promotora rozprawy prof. Piotra Kurcoka, który zajmuje się między innymi problemami projektowania i syntezy układów polimerowych wspomagających transport leków (*drug delivery system*).

Synteza chemiczna zajmując się konstruowaniem cząsteczek, podstawowego obiektu badań chemicznych, definiuje kluczowe problemy chemii. Obserwujemy stały wzrost znanych i opisanych związków chemicznych, których liczba sięga obecnie już ponad 60 mln. Pociąga to za sobą inflację znaczenia związku chemicznego jako takiego. Mimo olbrzymich postępów chemii organicznej synteza cząsteczek wciąż przysparza wielu trudności a chemicy wierzą, że pozostaje ona sztuką. Zadaniem jakie stawia sobie Autor już w tytule jest studium utleniania **biopoliestrów alifatycznych i ich analogów syntetycznych**. Wyznacza w ten sposób obszar swojej pracy jakim staje się biomimetyka, próba naśladowania układów wytwarzanych przez przyrodę. To właśnie organizmy żywe i ich komórki pozostają najdoskonalszymi fabrykami, które charakteryzuje wciąż generalnie nieosiągalna dla dzisiejszej chemii wydajność, selektywność a wszystko przy jednoczesnej prostocie powszechnie tu wykorzystywanych reakcji przebiegających w wodzie w temperaturze pokojowej. Metody takie człowiek stara się w szczególności naśladować poprzez biotechnologie i faktycznie jak pisze Autor metody takie mają istotne znaczenie w przemysłowej syntezie PHA.

Konstrukcja rozprawy jest typowa dla pracy doktorskiej. Składa się z trzech części: literaturowej, omówienia wyników oraz części eksperymentalnej. Praca liczy 175 stron obejmujących krótkie wprowadzenie, część literaturową (48 stron), omówienie wyników badań własnych (ok. 80 stron), opis eksperymentów (ok. 20 stron) oraz spis literatury (203 pozycje).

W części literaturowej Doktorant omawia polihydroksyalkaniany (PHA), ważną grupę polimerów, które syntezowane są w przyrodzie zarówno przez organizmy prokariotyczne jak i eukariotyczne, gdzie pełnić mogą rolę materiału zapasowego lub transmembranowych kanałów jonowych. Autor szczególnie dużo miejsca poświęca poli(3-hydroksymaślanowi) PHB oraz problemom syntezy jego analogów na drodze polimeryzacji beta-laktonów. O dużym znaczeniu PHA/PHB świadczą moim zdaniem choćby cytowane przez Autora prace grupy Seebacha, która opracowała syntezę dokładnie zdefiniowane oligomerycznych struktury PHB jako modele kanałów jonowych (Seebach, et al., *Int. J. Macromol.*, 1999, 25, 217-236; *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 670-701, *Biochemistry*, 2002, 41-5307-12.).

Wiele miejsca Autor poświęca także problemom termicznej degradacji PHB oraz reakjom utleniania wiązania podwójnego, co znajduje uzasadnienie faktem, że jako cel swojej pracy definiuje studium syntezy nowych reaktywnych sfunkcjonalizowanych oligomerów 3-hydroksymaślanowych poprzez utlenianie nisko reaktywnego wiązania podwójnego terminalnej grupy krotonianowej PHB. Polimery lub oligomery takie powstają w technologii kontrolowanej degradacji PHA o wysokiej masie molowej, która opracowana została w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze (informacja ze str. 59; Cel pracy).

W części eksperymentalnej Autor przeprowadza studium utleniania takich układów różnymi utleniaczami, jak kwas m-chloronadbenzoesowy, dimetylodiksiran, Oxon oraz tlen w obecności nadtlenków organicznych. Najwyższą wydajność utleniania krotonianu (95%) Autor obserwuje dla reakcji utleniania kwasem m-chloronadbenzoesowym. Jako produkt Doktorant uzyskuje przy tym odpowiednią pochodną z terminalną funkcją 3-metylooksiranową. Co ciekawe utlenianie kwasem m-chloronadbenzoesowym syntetycznego (ataktycznego) PHB jest stereoselektywne, dając jako produkt izomer trans. Podobne utlenianie naturalnego PHA (izotaktycznego), który zawiera grupę krotonianowa w mieszaninie trans (97%) i cis (3%) prowadzi do analogicznej mieszaniny produktów trans i cis 97%/3%. Reakcja ta więc nie tylko jest tak jak pisze Doktorant stereoselektywna ale spełnia także wymogi stereospecyficzności.

W drugiej części pracy Doktorant testuje reakcję ozonolizy wiązania podwójnego terminalnej grupy krotonianowej PHB, przy czym produkty reakcji poddaje kolejnym przemianom – utlenianiu, hydrolizie bądź redukcji, otrzymując z ilościową wydajnością odpowiednio poli(3-hydroksymaślan) sfunkcjonalizowany ugrupowaniem monoszczawianowym lub

glioksylianowym. W pracy wykazano również reaktywność ugrupowania glioksylianowego w reakcji z pierwszorzędową aminą, która prowadzi do odpowiedniej pochodnej - iminy. Ważnym z punktu widzenia możliwości zastosowania otrzymanych iminowych pochodnych PHB jest określenie zależnego od pH środowiska profilu uwalniania aminy z koniugatu anilina-PHB.

Próby utleniającej degradacji PHA mieszaniną ozonu i tlenu prowadziły do mieszaniny oligomerycznych produktów. We wszystkich wypadkach powstające produkty Autor poddaje szeregowi analiz ^1H , ^{13}C NMR, spektroskopii mas, które, dokładnie przez Autora omówione, potwierdzają założone struktury otrzymywanych produktów.

Prace przeprowadzone przez Doktoranta widzę jako wstęp do dalszych prób wykorzystania powstających materiałów polimerowych w technologiach farmaceutycznych, w szczególności do otrzymywania koniugatów leków. Koniugaty takie opisane zostały w pracach zespołu Zabrzeńskiego Instytutu, w których uczestniczył promotor pracy prof. Piotra Kurcoka. Biozgodność polimeru (Pidubnyak, et al., *Biomaterials*, 2004, 25, 5271-5279, czyni niesłychanie interesującymi materiałami koniugaty np. ibuprofenu i aspiryny (Zawidlak-Węgrzyńska, et.al, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1833-1842, Juzwa et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1785-1790). Jeżeli czegoś brak mi w pracy to badań, choćby wstępnych lub informacji na temat takich właśnie prac aplikacyjnych. Praca pana Michalaka ogranicza się wyłącznie do problemów syntetycznych. Innym pytaniem, które nasuwa mi się po przeczytaniu tej ciekawej pracy to problem pominięcia nowych technik utleniania wobec katalizatorów heterogenicznych, nanosrebra czy nanosrebra na nośnikach krzemionkowych lub węglowych. To bardzo ostatnio modne i efektywne układy. Katalizatory takie produkuje np. POCH Gliwice. Czy są jakieś przesłanki, które czynią taką katalizę niemożliwą. Ponieważ w pracy Doktorant wspomina o pracach nad zwiększeniem skali badanych reakcji kataliza heterogeniczna mogłaby stanowić interesującą alternatywę. Ciekaw jestem jaka jest w tym względzie opinia Autora.

Dorobek Autora wymieniony na str. 10 jest w pełni wystarczający dla etapu finalizacji obrony doktorskiej i składa się z dwóch zgłoszeń patentowych, udziału w 2 wydrukowanych publikacjach oraz monografii COBRO. To tylko artykuły związane z tematyką badawczą pracy doktorskiej, bowiem analiza rekordów bazy danych Web of Knowledge wykazuje 3 artykuły, w tym jeden w bardzo cenionym czasopiśmie *J. Phys. Chem. A*. W pracy nigdzie nie została ona wymieniona, a to ważny element dorobku Doktoranta.

Pracę oceniam wysoko, co nie oznacza, że Autor ustrzegł się błędów. Sporo tu drobnych błędów typograficznych i literówek. Nie będę wymieniał wszystkich. Z zauważonych błędnie narysowane struktury na schematach 3 i 4 (str. 23). Na stronie 63 Autor odsyła czytelnika do schematu 31 zamiast 36. Z literówek, które wynotowałem jako recenzent: na str. 73 oksirano zamiast oksirano, str. 161 Elsewier zamiast Elsevier, str. 174 Zawdilak zamiast Zawidlak.

Konkludując, przedstawiłem powyżej bardzo skrótowo treści recenzowanej pracy. Zakres przeprowadzonych eksperymentów budzić musi duże uznanie. Organizacja pracy, znajomość laboratoryjnych technik syntetycznych oraz analitycznych - to silne strony pracy. Praca napisana jest w sposób przejrzysty. Na podkreślenie zasługuje dojrzały sposób opisu wyników. Warto także podkreślić, że praca napisana jest dobrym stylem.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez ustawę o stopniach i tytułach naukowych, w związku z czym wnoszę o dopuszczenie pana Michała Michalaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jarosław Polański

