

Wrocław, 2016-08-20

Dr hab. Piotr Stefanowicz

tel. 71 375 7295

[piotr.stefanowicz@chem.uni.wroc.pl](mailto:piotr.stefanowicz@chem.uni.wroc.pl)

## RECENZJA

**rozprawy habiliacyjnej dr Tomasza Pospieszego pt. " Badania spektroskopowe i teoretyczne koniugatów kwasów żółciowych" oraz ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Habilitanta**

Wiodącą tematyką badań Pana dr Tomasza Pospieszego jest syntetyczna modyfikacja kwasów żółciowych. Podstawę ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego stanowi monotematyczny cykl jedenastu publikacji. Dziesięć z nich ukazało się w czasopismach z Listy Filadelfijskiej, zaś jedna stanowi rozdział w książce „*Studies in Natural Products Chemistry*”. Sumaryczny Impact factor wynosi 16,45.

## Ocena rozprawy habilitacyjnej

### Wybór tematyki

Kwasy żółciowe stanowią grupę produktów naturalnych o unikatowych właściwościach. Łączą one sztywną zdefiniowaną strukturę przestrzenną z właściwościami amfipatycznymi. Cechy te oraz ich stosunkowo duża dostępność sprawiają że są one atrakcyjne jako bloki budulcowe do tworzenia syntetycznych receptorów. Koniugaty kwasów żółciowych są również interesujące ze względu na ich potencjalną aktywność biologiczną i możliwość tworzenia w roztworach wodnych różnorodnych układów micelarnych

### Uzyskane wyniki i wkład w aktualny stan wiedzy

Uzyskane pochodne kwasów żółciowych należą do trzech kategorii: układy określane przez Habilitanta jako quasi podandy, czwartorzędowe sole amoniowe pochodnych kwasów żółciowych i stosunkowo proste pochodne kwasów żółciowych otrzymywane w wyniku reakcji reszt kwasu bromoctowego z obecnymi w kwasach żółciowych grupami hydroksylowymi. Quasi podandy to struktury o amfipatycznym charakterze które są zdolne do oddziaływania z różnymi ligandami i mogą pełnić rolę syntetycznych receptorów np. kwasów dikarboksylowych. Układy te mogą być

otrzymywane z wykorzystaniem *click chemistry*. Ich selektywność w oddziaływaniach z kwasami karboksylowym jest związana z tworzeniem wiązań wodorowych. Choć zaprezentowany tu pomysł jest podobny do podejścia wykorzystanego w publikacji Luo, J.; Chen, Y.; Zhu, X.X. „Highly efficient synthesis and inclusion properties of star-shaped amphiphilic derivatives of cholic acid”. *Synlett*, 2007, **14**, 2201-2204, jednak otrzymane struktury są znacznie sztywniejsze, co może skutkować zwiększeniem selektywności w rozpoznaniu cząsteczkowym. Intrygujące jest, że nie wykorzystano w habilitacji pracy „Synthesis and spectroscopic studies of new bile acid derivatives linked by a 1,2,3-triazole ring” *TETRAHEDRON LETTERS* 2012, **53**, 301-305 (Pospieszny T; Malecka I; Paryzek, Z.) W której Pan dr Tomasz Pospieszny był pierwszym autorem i autorem do korespondencji. Jest to jedna z lepiej cytowanych prac habilitanta.

Część dotycząca chemii supramolekularnej jest zdecydowanie najciekawszym elementem habilitacji. Łączy pomysłowo zaprojektowane receptory, nowoczesne metody syntezy, pomiary fizykochemiczne określające oddziaływania międzycząsteczkowe i modelowanie molekularne, które pozwala na przekonującą interpretację uzyskanych wyników.

Wprowadzenie do kwasów żółciowych czwartorzędowych soli amoniowych prowadzi do układów o charakterze związków powierzchniowo czynnych. Związki są ciekawe strukturalnie i wydają się, że warte zbadania pod względem tworzenia układów micelarnych i ich ewentualnej zdolności do oddziaływania z innymi cząsteczkami. Badania biologiczne przeprowadzone na tych układach wykazały ich zdolność do wywoływania hemolizy. Jednak, wydaje się że bardziej adekwatne a przy tym stosunkowo proste technicznie byłoby zbadanie działania przeciwbakteryjnego otrzymanych pochodnych. Wyniki takie mogłyby potencjalnie prowadzić do znalezienia nowych związków o działaniu antybiotycznym.

Pośród otrzymanych koniugatów kwasów żółciowych znajdują się też stosunkowo proste pochodne. Chociaż synteza tych połączeń nie jest specjalnie nowatorska, optymalizacja syntezy, oczyszczenie i analityczne scharakteryzowanie tych związków było wyzwaniem. Potwierdzenie struktur uzyskanych połączeń wymagało przeprowadzenia szczegółowych badań spektroskopowych, głównie techniką NMR. Badania te były wspomagane obliczeniami teoretycznymi prowadzonymi metodami semiempirycznymi (PM5) i ab initio (B3LYP). Otrzymane pochodne (łącznie kilkadziesiąt analogów o zróżnicowanych strukturach) byłyby dobrym punktem wyjścia do znalezienia korelacji struktura - aktywność biologiczna i ostatecznie do zaprojektowania serii nowych analogów o zoptymalizowanej aktywności. Jednak niestety tego elementu brakuje. Badania takie są planowane w przyszłości. Habilitant próbował natomiast prognozować potencjalnie możliwe aktywności biologiczne *in silico* z wykorzystaniem programu PASS. Ponieważ procedura ta nie wymaga dostępu do substancji, bardziej racjonalnym rozwiązaniem byłoby wykorzystanie tego programu do wybrania najbardziej obiecujących związków jeszcze przed przeprowadzeniem ich syntezy.

Do mankamentów przedstawionej habilitacji należy też zaliczyć stosunkowo niewielką liczbę cytowań niezależnych prac stanowiących podstawę habilitacji. Jednakże sytuacja ta wynika w głównej mierze z wykorzystania publikacji, które powstały w ostatnich kilku latach (w przeważającej części 2015-2016) co w oczywisty sposób utrudniło nagromadzenie znacznej liczby cytowań.

Mimo tych zastrzeżeń przedstawione do oceny publikacje Habilitanta noszą znamiona oryginalności zaś przeprowadzone badania wnoszą wkład do chemii kwasów żółciowych. Otrzymane struktury są potencjalnie wartościowe jako syntetyczne receptory a także substancje o działaniu bakteriobójcze i substancje powierzchniowo czynne.

### **Udział autora w publikacjach stanowiących podstawę habilitacji**

Habilitant jest pierwszym autorem w 10 z 11 prac stanowiących podstawę habilitacji. Z przedstawionych oświadczeń współautorów wynika, że we wszystkich przedstawionych publikacjach udział Habilitanta jest wiodący (50-100%) Trzy prace mają charakter monoautorski. W 10 publikacjach Habilitant jest autorem korespondencyjnym.

### **Ocena dorobku naukowego habilitanta**

Habilitant jest współautorem 31 publikacji z Listy Filadelfijskiej, o łącznym IF 53,4. Prace te zostały zacytowane 69 razy (cytowania niezależne). Indeks Hirsha wynosi aktualnie 7. Dr Pospieszny jest także autorem pięciu rozdziałów w monografiach naukowych. Uczestniczył też w wielu konferencjach naukowych, zarówno krajowych jak i zagranicznych.

Początkowo dr Pospieszny zajmował się spektrometrią mas modyfikowanych zasad pirymidynowych. Jego udział w badaniach polegał na prowadzeniu syntez tych substancji i interpretacji ich widm fragmentacyjnych. W latach 2007-2012 dr T. Pospieszny pracował w Zakładzie Chemii Bioorganicznej pod kierunkiem prof. Zdzisława Paryzka który wprowadził go tematykę chemii steroidów, w szczególności kwasów żółciowych, i ich zastosowań w chemii supramolekularnej. Tą tematykę badawczą dr Pospieszny realizował już samodzielnie w następnych latach w Zakładzie Chemii Mikrobiocydów, kierowanym przez prof. B. Bryckiego.

Łączny dorobek naukowy Habilitanta spełnia wymogi upoważniające do starania się o stopień doktora habilitowanego.

## Ocena osiągnięć organizacyjnych i dydaktycznych

Dr Tomasz Pospieszny bierze aktywny udział w pracach dydaktycznych na Uniwersytecie Adama Mickiewicza w Poznaniu. Prowadzi różnorodne zajęcia laboratoryjne i seminaryjne. Do tej pory nie prowadził natomiast żadnych wykładów. Podczas swojej pracy kandydat był opiekunem 10 prac magisterskich i 7 licencjackich. Ma też doświadczenie w opracowywaniu ćwiczeń laboratoryjnych. Część zajęć była prowadzona w języku angielskim.

Habilitant uczestniczył w czterech projektach badawczych jako wykonawca. Bierze aktywny udział w pracach organizacyjnych (współdział w organizowaniu konferencji Synthesis of Novel Surfactants and Hybridized Polymers International Symposium, Poznań, 20-21 października 2014) i uczestniczył w działalności kilku komisji na Uniwersytecie Adama Mickiewicza w Poznaniu. Jest też aktywny jako popularyzator nauki. Pomimo braku doświadczenia w kierowaniu projektami badawczymi, i doświadczenia w prowadzeniu wykładów osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne Habilitanta spełniają wymagania stawiane w procedurze habilitacyjnej

## Podsumowanie

Stwierdzam, że wniosek dr Tomasza Pospiesznego o otwarcie przewodu habilitacyjnego został złożony wraz z kompletem wymaganych dokumentów. Analiza dorobku naukowego i zawodowego oraz materiałów zawartych w rozprawie przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. (Dz. U nr 196 poz. 1 165) pozwala stwierdzić że Kandydat spełnia warunki ustawowe i zwyczajowe upoważniające do starania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. **W świetle powyżej przedstawionych faktów wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o nadanie dr Tomaszowi Pospiesznemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk chemicznych, w dyscyplinie chemia.**

Dr hab. Piotr Stefanowicz

