



Gdańsk, 2023-07-18

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pani mgr Anny ROMANOWSKIEJ

pt.: *Synteza, struktura oraz właściwości termiczne trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych i ich prekursorów*
– *9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyn.*

Cechy chemiluminogenne kationów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych
wykonanej w Katedrze Chemii Fizycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. inż. Jerzego Błażejowskiego

Przedłożona rozprawa doktorska wpisuje się w program badawczy dotyczący połączeń chemicznych wywodzących się od akrydyny. Jak wskazano w celu pracy, przedmiot bieżącego zainteresowania oparty jest na wcześniejszych badaniach dotyczących soli zawierających kation 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)akrydyniowy oraz anion trifluorometanosulfonianowy. Studia obejmują w pierwszym rzędzie otrzymanie, wyizolowanie i oczyszczenie siedmiu estrów fenyłowych kwasu 9-tioloakrydynowego oraz następnie siedmiu trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych. Znajduje to swoje wartościowe odzwierciedlenie w dysertacji koncentrującej się w szczególności na tych dwóch grupach związków chemicznych, włączając dalej szczegółowe potwierdzenie ich tożsamości, badania krystalograficzne, określenie cech termicznych i aktywności chemiluminescencyjnej.

W zakresie syntezy i oceny właściwości fizykochemicznych nowosyntezowanych związków chemicznych kluczową rolę odgrywają nowe techniki i metody analityczne. Badania i analizy prowadzone są w jednostkach i ośrodkach naukowych dysponujących

odpowiednim, zaawansowanym sprzętem laboratoryjnym, analitycznym oraz doświadczeniem i wiedzą. Badania wywodzące się ze szkoły naukowej Pana prof. dr. hab. inż. Jerzego Błażejowskiego i realizowane przez Panią mgr Annę Romanowską, wymagają także opanowania rozbudowanego warsztatu badawczego oraz stosownej interpretacji uzyskanych wyników. Tego typu analizy wymagają zaistnienia umiejętności łączenia osiągnięć teoretycznych z praktyką. Stąd, na uwagę zasługuje próba znalezienia wymaganego kompromisu i zaproponowania ostatecznych wniosków na podstawie przedstawionych wyników pracy.

Całość rozprawy doktorskiej liczy 177 stron maszynopisu, dokumentowana jest rysunkami (w liczbie 56), tabelami (w liczbie 2), materiałami uzupełniającymi (w liczbie 11 suplementów) i pozycjami literaturowymi (w liczbie 149). Analizując piśmiennictwo można stwierdzić, że zdecydowana większość pozycji to nowe i najnowsze publikacje specjalistyczne, włączając prace oryginalne oraz monografie książkowe, w tym również publikacje, w których współautorem jest Pan Prof. Jerzy Błażejowski oraz (w przypadku dwóch pozycji) sama Doktorantka. Warto podkreślić, że jedna z prac oryginalnych ze współudziałem Pani mgr Anny Romanowskiej dotyczyła chemiluminescencji soli akrydyniowych i była pokłosiem pracy licencjackiej Doktorantki. Natomiast Jej druga praca oryginalna to wieloautorskie podsumowanie publikacyjne dużego projektu badawczego finansowanego ze środków NCBiR, w którym współuczestniczyła Pani mgr Anna Romanowska, a który dotyczył oceny biologicznej pochodnej akrydonu (C-1305) o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej. Układ pracy składa się typowo z części teoretycznej (wstępu), celu pracy, części doświadczalnej (metodyki badań, dyskusji wyników oraz podsumowania/wniosków). Generalnie, ze względu na układ i przejrzystość opracowanie dysertacji jest odpowiednie. Przedstawione rozważania w części teoretycznej to przede wszystkim charakterystyka fizykochemiczna akrydyny i jej pochodnych będących przedmiotem rozważań w niniejszej pracy, włączając następnie szczegółową charakterystykę termodynamiczną i ich właściwości termiczne. Dodatkowo, w sposób przejrzysty i szczegółowy omówiono właściwości chemiluminescencyjne pochodnych akrydyny, uwzględniając rolę praktyczną znaczników i indykatorów opartych o tę grupę związków chemicznych. Ta część rozprawy jest dobrze napisana, w sposób jasny i nie budzący zastrzeżeń merytorycznych. Świetnie wprowadza czytelnika do dalszych rozdziałów pracy doktorskiej.

Wybór i wstępne uzasadnienie tematyki badawczej przedstawiono następnie w celu pracy, a w części eksperymentalnej Doktorantka opisała metodykę badań i warunki przeprowadzonych doświadczeń, zastosowane techniki pomiarowe oraz wykaz odczynników i materiałów zastosowanych w badaniach. W tym miejscu należy podkreślić trafność wyboru użytych technik i metodologii, dzięki którym, według mojej opinii, wytyczony przez Promotora i Doktorantkę cel został osiągnięty.

Za najważniejsze osiągnięcia uzyskane w trakcie realizacji pracy doktorskiej można uznać:

- 1) syntezę łącznie czternastu związków chemicznych – siedmiu trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych i siedmiu ich akrydynowych prekursorów,
- 2) wykazanie, w trakcie przeprowadzonych analiz termicznych, że trifluorometanosulfoniany 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowe topią się w temperaturach niższych niż odpowiednie sole 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)akrydyniowe, co z kolei może wskazywać na niższą stabilność termiczną otrzymanych soli. Przy tym wykazano zbliżoną stabilność termiczną 9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyn oraz 9-(fenoksykarbonylo)akrydyn.
- 3) udowodnienie, że kationy 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowe reagując z nadtlenkiem wodoru w środowisku alkalicznym wykazują chemiluminescencję typu błyskowego.

Na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej można zgodzić się z końcowym stwierdzeniem, że wydajności chemiluminescencji kationów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych i 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)akrydyniowych są porównywalne, co stwarza perspektywę dalszego, szerszego wykorzystania zsyntezowanych chemiluminogenów. Istotnym elementem pracy doktorskiej wydaje się także wniosek podniesiony w Streszczeniu, że kationy otrzymanych soli akrydyniowych są dobrymi chemiluminogenami i mogą znaleźć zastosowania analityczne jako indykatory chemiluminescencyjne bądź fragmenty znaczników chemiluminescencyjnych.

Wywiązując się z powierzonego obowiązku recenzenta, mam również kilka pytań, które poddane dyskusji być może zaowocują perspektywnie pozytywnym, dalszym rozwinięciem opisywanej tematyki badawczej.

- 1) Na stronie 68 pracy doktorskiej napisano że „wartości zarówno temperatury topnienia jak i entalpie topnienia trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych są niższe niż trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)akrydyniowych, co może sugerować względnie niższą przydatność badanych w ramach rozprawy doktorskiej związków na występowanie w fazie stałej, a tezę tę mogłyby dopiero potwierdzić dane dotyczące energii sieci krystalicznej, które nie są dostępne dla związków badanych”. Dlaczego nie było możliwym określenie energii sieci krystalicznej w ramach przeprowadzonych badań krystalograficznych? Co byłoby niezbędnie dodatkowo potrzebne, aby dokonać taką właśnie ocenę energii sieci krystalicznej?
- 2) Na stronach 71-73 opisano cechy chemiluminogenne kationów akrydyniowych. W pierwszym rzędzie wspomniano, że porównanie podatności na chemiluminescencję otrzymanych trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych (podczas realizacji pracy doktorskiej) i trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)akrydyniowych (badanych pod tym kątem wcześniej) wskazuje na korzyści będące po stronie analogów siarkowych będących przedmiotem rozprawy doktorskiej. Czy byłoby ewentualnie możliwe oszacowanie liczbowe odnotowanej korzyści? Dodatkowo, czy profile czasowe zaprezentowane na Rysunku 56 dla trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych, mające, jak się wydają mocniej zaznaczony, charakter typu błyskowego, są z praktycznego punktu widzenia mniej czy bardziej korzystne w porównaniu do pokazanego profilu dla trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)akrydyniowych?
- 3) W Suplementach nr 4 i 5 przedstawiono odpowiednio „Dane krystalograficzne i dotyczące udokładniania struktury 9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyn” oraz „Dane krystalograficzne i dotyczące udokładniania struktury trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych”. W jaki sposób pozyskano dane dotyczące udokładniania struktur i co one ostatecznie wniosły w rozważania przedstawiane w rozprawie doktorskiej:

Jak wspomniano powyżej, wyniki badań powiązane merytorycznie z wynikami uzyskanymi w trakcie realizacji zadań badawczych stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej zostały już częściowo wprowadzone do międzynarodowego obiegu informacji naukowej. Pani mgr Anna Romanowska jest współautorką prac opublikowanych w

renomowanych czasopismach naukowych: *Luminescence*, IF = 2,614 oraz *Cancers*, IF = 6,575. To świadczy na korzyść Doktorantki, bo prowadzone przez Nią działania badawcze stanowią część większego programu naukowego realizowanego przez grupę badaczy cieszących się uznaniem w skali międzynarodowej. Takie doświadczenie to wartość podwyższająca jakość wykonywanych badań naukowych także w ramach niniejszej dysertacji.

Praca swoją tematyką i zakresem użytej metodologii badawczej, technik analitycznych oraz materiału zasługuje na uwagę. Została ona dobrze zaprojektowana i wykonana, odzwierciedlając przy tym duży wkład pracy eksperymentalnej podczas zbierania i opracowania danych pomiarowych. Wyniki badań, przedstawione w przejrzystej formie rysunków i tabel, zostały właściwie zinterpretowane. Wnioski zostały dobrze opisane, dowodząc również dobrego przygotowania teoretycznego Doktorantki oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia badań. Biorąc powyższe pod uwagę nie mam wątpliwości, że spełnione są wymogi formalne, aby Rada Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego mogła podjąć uchwałę o dopuszczeniu Pani mgr Anny Romanowskiej do ostatniego etapu postępowania kwalifikacyjnego, czyli publicznej obrony.

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
prof. dr hab. Tomasz Bączek

Kierownik