

Prof. dr hab. inż. Barbara Pacewska
Politechnika Warszawska
barbara.pacewska@pw.edu.pl

Warszawa, dn. 30. 08. 2023r.

Recenzja pracy doktorskiej:
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 prof. dr hab. inż. Jerzego Błażejowskiego

Recenzja została opracowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego – pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne z dnia 6 lipca 2023 roku.

Bardzo szybki rozwój i coraz szersze zastosowanie analizy chemicznej i diagnostyki molekularnej inspirowane naukowców do podejmowania wyzwań badawczych w tych obszarach w różnych dziedzinach. W powyższy nurt wpisują się wieloletnie badania, prowadzone w Katedrze Chemii Fizycznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, poświęcone syntezie i właściwościom związków chemicznych wywodzących się od akrydyny. Badania powyższe, w sposób szczególny uwzględniające właściwości chemiluminescencyjne tych substancji, oprócz znaczenia czysto poznawczego mają charakter użyteczny potencjalnego zastosowania związków jako indykatorów i znaczników chemiluminescencyjnych w analizie medycznej czy środowiskowej.

Doktorantka począwszy od realizacji projektu, dedykowanego swojej pracy licencjackiej wykonanej pod opieką dr inż. Beaty Zadykiewicz została już włączona w badania, podczas których otrzymała umiarkowanie stabilnie chemiluminescujący związek, zarówno w kwaśnych jak i zasadowych środowiskach. Natomiast podczas studiów doktoranckich brała udział w realizacji projektu „*Nowe związki o działaniu przeciwnowotworowym zaburzające funkcje telomerów*” (akronim: TARGETELLO) w ramach programu strategicznego STRATEGMED „*Profilaktyka i leczenie chorób*

cywilizacyjnych” finansowanego przez NCBiR. Pod kierunkiem dr hab. Karola Krzywińskiego, prof. UG uczestniczyła w pracach nad modyfikacją syntezy wysokiej czystości 5-[-(dimetyloamino)propylo]amino}-8-hydrokso-6H-[1,2,3]triazolo[4,5,1-de]-6-akrydonu. Udział w powyższych projektach zaowocował współautorstwem w dwóch publikacjach w *Journal of Luminescence i Cancers*. Zdobywając pierwsze szlify naukowe w tak doświadczonym zespole badawczym w sposób naturalny stała się jego częścią i była gotowa do realizacji nakreślonego celu rozprawy doktorskiej. Dojrzałość naukową i badawczą zdobywała przy dalszym wykonywaniu eksperymentów, będących przedmiotem dysertacji, pracując zespołowo. Zgodnie z informacją podaną przez Autorkę, badania były finansowane w ramach sześciu projektów, oprócz dwóch wskazanych wyżej, dalsze cztery skierowane były na „Badania Naukowe Służące Rozwojowi Młodych Naukowców oraz Uczestników Studiów Doktoranckich”. O korzyściach płynących z pracy w profesjonalnych zespołach badawczych, gwarantujących ciągły rozwój, świadczą podziękowania skierowane przez Doktorantkę, zawarte w pracy. Ponadto, co bardzo istotne, promotorstwo Profesora Jerzego Błażejowskiego, posiadającego bardzo duży dorobek naukowy w tej tematyce, z jednej strony było źródłem inspiracji, a z drugiej gwarantowało wysoki poziom naukowy prowadzonych badań.

Mgr Anna Romanowska za szczegółowe cele rozprawy doktorskiej postawiła sobie otrzymanie siedmiu trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylo)karbonylo]akrydyniowych różnie podstawionych w pierścieniu fenylowym oraz ich prekursorów akrydynowych, potwierdzenie ich tożsamości metodami spektrometrii mas, spektroskopii Ramana, spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, otrzymanie monokryształów i zbadanie ich struktury krystalicznej metodą rentgenografii strukturalnej, określenie przemian termicznych i wybranych parametrów termodynamicznych. Za końcowy cel postawiła sobie sprawdzenie właściwości chemiluminescencyjnych uzyskanych kationów akrydyniowych, czyli cech determinujących ich wykorzystanie uytylitarne. Brakuje mi tu jednak głębszego wskazania zasadniczego celu niniejszej rozprawy. Rozwinięcia wymagałoby zdanie : „*Pojawiła się myśl, by zbadać pod tym kątem trifluorometanosulfoniany 10-metylo-9-[(fenylo)karbonylo]akrydyniowe różnie podstawione w pierścieniu fenylowym [148,149].*” (str.36) w aspekcie zasadności wyboru bazowego związku do badań jak i sposobu selekcji podstawników.

Z formalnego punktu widzenia praca składa się z dwóch części: części głównej i suplementów. Część główna, licząca 90 stron, 56 rysunków i 2 tabele, napisana jest w układzie klasycznym i zawiera: wstęp, cel pracy, metodykę badań, dyskusję wyników,

podsumowanie/wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz obszerny wykaz cytowanej literatury liczącej 149 pozycji, z czego blisko połowa z ostatniego dwudziestolecia.

Druga część pracy, stanowiąca bardzo obszerne suplementy, zawiera wyniki badań zgromadzone na 86 stronach w postaci rysunków i tabel. Należy podkreślić, że Doktorantka zgromadziła wyjątkowo obszerny materiał doświadczalny, dający bardzo dobrą podstawę do realizacji założonego celu pracy. W obydwu częściach pewnym mankamentem dla czytelnika jest brak dokładnego spisu rysunków i tabel.

Doktorantka we wstępie opisała stan literaturowy zagadnienia, będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej, przedstawiając ogólne informacje o akrydynach, opisując właściwości fizyko-chemiczne, termiczne oraz charakterystyki termodynamiczne, jak też omawiając metody otrzymywania akrydyny i jej pochodnych. Stosunkowo sporo miejsca poświęciła przybliżeniu analitycznych możliwości zastosowania chemiluminogennych cech połączeń akrydyniowych. Przegląd literaturowy, oparty o odpowiednie źródła, należy uznać za wyczerpujący i merytoryczny.

Na szczególną uwagę zasługuje część eksperymentalna pracy. Mgr Anna Romanowska zgromadziła bardzo bogaty materiał doświadczalny, potwierdzając swoje umiejętności, zarówno w prowadzeniu syntez pochodnych akrydyny, jak i określaniu właściwości otrzymanych substancji przy użyciu nowoczesnych metod. Świadczy to o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu badawczego. W ramach części eksperymentalnej rozprawy Doktorantka otrzymała czternaście związków chemicznych, siedem trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowych oraz siedem ich akrydynowych prekursorów. Po wyodrębnieniu i oczyszczeniu, ich autentyczność potwierdziła metodami spektrometrii mas, spektroskopii Ramana a także spektroskopią magnetycznego rezonansu jądrowego.

Godne podkreślenia jest otrzymanie odpowiedniej jakości monokryształów badanych związków. Badania krystalograficzne tychże monokryształów, dostarczające pełniejszego potwierdzenia tożsamości syntezowanych połączeń, pozwoliły bowiem na ustalenie struktury krystalicznej soli i prekursorów oraz umożliwiły analizę oddziaływań międzycząsteczkowych w fazie stałej badanych substancji. Estrы fenylowe kwasu 9-tioloakrydynowego tworzą kryształy molekularne powstałe na skutek istnienia niespecyficznych oddziaływań dyspersyjnych i zdiagnozowanych w pracy ukierunkowanych oddziaływań specyficznych. Natomiast trifluorometanosulfoniany 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowe to kryształy jonowe w których występują oddziaływania elektrostatyczne, niespecyficzne

oddziaływania dyspersyjne, a także ukierunkowane oddziaływania specyficzne. Informacje te mogą zbliżyć do rozwiązania głównego celu takich badań, tj. obliczenia energii sieci krystalicznej tychże związków. Są też bardzo pomocne przy jakościowej ocenie ich trwałości i reaktywności termicznej determinujących zastosowanie jako chemiluminogenów, lub fragmentów znaczników chemiluminescencyjnych.

Istotne z punktu widzenia celu rozprawy doktorskiej, oceny trwałości i reaktywności badanych związków, były badania przemian termicznych i określenia wybranych parametrów termodynamicznych trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-[(fenylo)karbonylo]akrydyniowych oraz ich prekursorów. Badania prowadzono metodami termograwimetrycznymi (TG i DTG) i metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). Pomiar DSC w sposób wiarygodny pozwoliły jedynie określić temperaturę topnienia i entalpię topnienia badanych substancji. Natomiast słusznie Doktorantka stwierdza, że temperatury pików ulatniania (DSC) i wyznaczone w oparciu o powierzchnie pików entalpie ulatniania nie wydają się wiarygodne w porównaniu z wynikami otrzymanymi na podstawie analizy krzywych TG i DTG. W tym miejscu nasuwa się dosyć zasadnicze pytanie:

- dlaczego warunki eksperymentalne (np. zakres temperaturowy pomiaru, szybkość wzrostu temperatury) rejestracji krzywych DSC i krzywych TG, DTG były różne?

Ponadto wskazanym byłoby jednoczesne zarejestrowanie krzywych TG, DTG oraz DSC, co umożliwiłoby przynajmniej jakościową komplementarną ocenę przemian termicznych badanych związków w tych samych warunkach pomiarowych. Natomiast należy zdecydowanie podkreślić, że w warunkach doświadczeń prowadzonych przez Doktorantkę właściwą drogą było wyznaczenie charakterystyk termicznych i termodynamicznych procesów ulatniania w badanych związkach na podstawie krzywych termograwimetrycznych. Aproksymacja krzywych TG zależnością Clausiusa-Clapeyrona umożliwiła wyznaczenie T_v i $\Delta_v H^0$. Uwiarygodnieniem poprawności tego wyznaczenia było wykorzystanie wcześniej obliczonych T_v i $\Delta_v H^0$ oraz równania Clausiusa-Clapeyrona do symulacji przebiegu krzywych TG badanych związków o dobrej zgodności z wyznaczonymi eksperymentalnie. Natomiast zsumowanie odpowiednio skalibrowanych wartości entalpii ulatniania i topnienia prowadziło do entalpii sublimacji prekursorów akrydynowych w warunkach standardowych i temperaturze 298K. Wyznaczenie wartości entalpii sublimacji jest bardzo istotne w badaniach zawartych w niniejszej rozprawie, ponieważ pozostają one w korelacji z oddziaływaniami międzycząsteczkowymi w fazie stałej determinującymi reaktywność otrzymanych połączeń. Pewnym niedosytem jest brak dyskusji tejże korelacji. Pewnym utrudnieniem dla czytelnika w tej części badań jest również zastosowanie dwóch skal dla temperatury (K i $^{\circ}\text{C}$),

w tabelach 1 (str. 70) i 2 (str.71) oraz na rysunku 53 (str. 70) temperatury podane są w K, a na rysunkach przedstawiających wyniki badań DSC oraz TG i DTG w °C (Suplementy Nr 10 i 11, str. (150 - 177). Ponadto Doktorantka nie uniknęła nieścisłości przy podawaniu niektórych wielkości temperatur w tabelach 1 i 2. Niektóre wartości w tabelach nie są w pełni zgodne z wartościami prezentowanymi na rysunkach w Suplementach (Nr 10 i 11).

Pozytywnie należy ocenić końcowy fragment pracy wieńczący końcowy cel dysertacji, wykazujący, że kationy 10-metylo-9-[(fenylotio)karbonylo]akrydyniowe reagują z nadtlakiem wodoru w środowisku zasadowym. Wszystkie badane sole wykazują świecenie typu błyskowego. Są chemiluminogenami. Mogą więc znaleźć zastosowanie w analityce w charakterze indykatorów lub znaczników chemiluminescencyjnych.

Należy także zauważyć, że Doktorantka wielokrotnie wyniki swoich badań poddawała ocenie i dyskusji na licznych konferencjach naukowych, wygłaszając cztery referaty oraz prezentując 27 posterów. Nieco zdziwienia budzi fakt braku publikacji z tematyki doktoratu przy tak bogato zgromadzonym materiale eksperymentalnym.

Po analizie całości pracy stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska charakteryzuje się wysokim poziomem naukowym. Założony przez mgr Annę Romanowską cel został w pełni zrealizowany. Wnioski są dobrze udokumentowane. Wskazane przeze mnie wcześniej uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości rozprawy jako całości, a są jedynie przyczynkiem do konstruktywnej naukowej dyskusji. Dysertacja stanowi istotny wkład w poszerzenie wiedzy na temat syntezy i właściwości soli akrydyniowych i ich prekursorów w aspekcie możliwości wykorzystania analitycznego cech chemiluminogennych kationów akrydyniowych. Doktorantka posiada dobre przygotowanie teoretyczne, oraz wykazuje się wysoką dojrzałością w prowadzeniu badań naukowych z użyciem nowoczesnych technik badawczych.

W podsumowaniu stwierdzam, że dysertacja mgr Anny Romanowskiej w pełni spełnia ustawowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

