



Gdańsk, 2024-11-07

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pani mgr Agnieszki OŻÓG

pt.: *Nowe układy chemiluminogenne wywodzące się z grupy estrów akrydyniowych – synteza, struktura, fizykochemia, optymalizacja pod kątem zastosowań analitycznych*
wykonanej w Katedrze Chemii Fizycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
pod kierunkiem Pana dr. hab. prof. UG Karola Krzywińskiego

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 poznaniu struktury, właściwości fizykochemicznych oraz cech chemiluminogennych obiecującej z punktu widzenia potencjału aplikacyjnego klasy związków zawierających chemiluminogenne kationy 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)-akrydyniowe, nazywane dalej w pracy doktorskiej estrami akrydyniowymi. Studia obejmują w pierwszym rzędzie zaproponowanie racjonalnego mechanizmu utleniania estrów akrydyniowych w roztworach wodnych. Znajduje to swoje wartościowe odzwierciedlenie w dysertacji koncentrującej się w szczególności na zoptymalizowanych drogach syntezy podstawionych w pierścieniu benzenowym 9-fenoksykarbonyloakrydyn oraz wywodzących się od nich soli akrydyniowych, włączając dalej szczegółowe wykazanie wpływu struktury kationów akrydyniowych, środowiska reakcji oraz warunków eksperymentalnych na generowanie chemiluminescencji.

Synteza i ocena właściwości fizykochemicznych związków chemicznych, które są projektowane w akademickich laboratoriach chemicznych wymaga użycia nowych technik i metod analitycznych. Odpowiedni, zaawansowany sprzęt laboratoryjny oraz doświadczenie i

wiedza są niezbędnymi czynnikami do prowadzonych badań w jednostkach mających ambicje naukowe. Badania wywodzące się ze szkoły naukowej Pana prof. dr. hab. inż. Jerzego Błażejowskiego, kontynuowane obecnie przez Pana dr. hab. prof. UG Karola Krzywińskiego i realizowane w ramach niniejszej dysertacji przez Panią mgr Agnieszkę Ozóg, wymagają opanowania rozbudowanego warsztatu badawczego oraz stosownej interpretacji uzyskanych wyników. Stąd, na uwagę zasługuje próba sprawnego połączenia osiągnięć teoretycznych z praktyką oraz zaproponowania ostatecznych wniosków na podstawie przedstawionych wyników pracy.

Całość rozprawy doktorskiej liczy 132 strony maszynopisu, dokumentowana jest rysunkami (w liczbie 60), tabelami (w liczbie 7), pozycjami literaturowymi (w liczbie 130) i kopiami publikacji wchodzącymi w skład doktoratu (w liczbie 8). Analizując piśmiennictwo można stwierdzić, że większość pozycji to nowe i nowsze publikacje specjalistyczne, włączając prace oryginalne oraz monografie książkowe, w tym również publikacje, w których współautorami są badacze współuczestniczący w osiągnięciach budujących niniejszą pracę doktorską. Układ pracy składa się typowo z części teoretycznej (wstępu), celu pracy, części doświadczalnej (metodyki badań, dyskusji wyników oraz podsumowania/wniosków). Zasadniczo, ze względu na układ i przejrzystość, opracowanie pracy doktorskiej jest odpowiednie. Przedstawione rozważania w części teoretycznej to przede wszystkim charakterystyka zjawiska chemicznie indukowanej emisji promieniowania, włączając następnie szczegółową charakterystykę warunków tworzenia elektronowo wzbudzonych cząsteczek w reakcjach chemicznych. Dodatkowo, w sposób przejrzysty i szczegółowy omówiono zjawisko chemiluminescencji, uwzględniając rolę i znaczenie związków chemiluminogennych oraz właściwości fizykochemiczne soli akrydyniowych. Ta część rozprawy jest dobrze napisana, w sposób jasny i nie budzący zastrzeżeń merytorycznych. Doskonale 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 przedstawiła 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, wyizolowanie, oczyszczenie i potwierdzenie tożsamości 20 trifluorometanosulfonianów 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)akrydyniowych (soli akrydyniowych) i ich akrydynowych prekursorów (9-fenoksykarbonyloakrydyn),
- 2) wykazanie, że zarejestrowane widma absorpcji elektronowej i fluoescencji 8 wyselekcjonowanych soli akrydyniowych i odpowiednich akrydynowych prekursorów w celu określenia ich podstawowych charakterystyk spektralnych są nie tylko unikatowym źródłem informacji, ale też wskazują, że długofalowa absorpcja promieniowania kationów akrydyniowych w niewielkim stopniu zakłóca generowaną z ich udziałem chemiluminescencję,
- 3) udowodnienie, że wartości parametru nazwanego użytecznością względną (ang. *Relative Utility*, RU) – uwzględniającego wydajność kwantową (wydajność/efektywność) chemiluminescencji i stabilność kationów akrydyniowych w warunkach pomiarowych różnią się nawet 4-krotnie i istotnie zależą od budowy fragmentu fenylowego; przy tym, znaleziona korelacja nieliniowa wartości użyteczności względnej z objętością warstwy hydratacyjnej uwalnianych w procesie generowania świecenia anionów fenylokarboksylanowych lub fenolanowych wskazuje na perspektywy modelowania chemiluminogenów akrydyniowych o oczekiwanych utylitarnie właściwościach, natomiast relacja liniowa między liczbą emitowanych fotonów a stężeniem chemiluminogenów w zakresie 10^{-10} - 10^{-5} M wskazuje na możliwości zastosowania badanych kationów akrydyniowych w analityce.

Na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej można zgodzić się z końcowym stwierdzeniem z Podsumowania, że „większość kationów akrydyniowych znacznie efektywniej chemiluminezuje niż luminol, co dodatkowo zachęca do analitycznego wykorzystania badanych związków”, oraz rzecz jasna stwarza również perspektywę dalszego, szerszego wykorzystania zsyntezowanych chemiluminogenów. Istotnym elementem pracy doktorskiej wydaje się także wniosek podniesiony znowu w Podsumowaniu, że dysponowanie danymi RU otwiera możliwości modelowania struktury kationów 10-metylo-9-(fenoksykarbonylo)akrydyniowych o oczekiwanych analitycznie cechach chemiluminogenowych, a zachowanie chemiluminogenne kationów akrydyniowych w funkcji

objętości warstwy hydratacyjnej można opisać równaniami korelacyjnymi umożliwiającymi poszukiwanie związków o przewidywanych – możliwie wysokich – wartościach RU.

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

- 1) Na stronie 84 napisano, że: „W załączniku 5 podany jest prawdopodobny mechanizm powstawania związku znaleziony bazując na wynikach obliczeń kwantowo-chemicznych.” Zakładam, że jest on przedstawiony jako Scheme 1 w publikacji w Załączniku 5. Jeżeli tak, to poproszę o omówienie kluczowych elementów zasugerowanego mechanizmu. Jaka jest rola momentu dipolowego w tych rozważaniach i co można powiedzieć o ewentualnym projektowaniu nowych cząsteczek myśląc o tym deskrytorze (także w kontekście wartości przedstawionych w Tabeli 4 tej publikacji)?
- 2) Na stronie 115 z kolei napisano, że: „Przejścia elektronowe są też połączone ze zmianami gęstości elektronowej, głównie na atomach niewodorowych badanych cząsteczek. Te zmiany – większe w przypadku kationów i mniejsze w neutralnych cząsteczkach 9-fenoksykarbonyloakrydyn – nie przekładają się na wysokie wartości momentów dipolowych przejść elektronowych, co tłumaczy niskie molowe współczynniki absorpcji związków badanych w obszarze długofalowym.” oraz potem, na stronie 121: „Absorpcja związków zachodzi głównie z zaangażowaniem elektronów π rdzenia akrydynowego i jest stosunkowo słaba wobec przewidzianych niskich wartości momentu dipolowego przejścia długofalowych pasm elektronowych.”. Co w związku z tymi stwierdzeniami można wnioskować w odniesieniu do faktycznej roli wartości momentu dipolowego w przypadku rozważanych związków chemicznych? Czy można także przypuszczać, że inne deskryptory elektronowe opisujące różne własności cząsteczek mogłyby lepiej odzwierciedlić opisywane zależności?
- 3) Szczegółowe cele rozprawy (str. 62) włączają następujący zapis: „Optymalizacja drogi syntezy i otrzymanie związków przedstawionych na Schemacie 1 różniących się rodzajem, liczbą i umiejscowieniem podstawników we fragmencie fenylowy odchodzącym w reakcjach utleniania generujących chemiluminescencję.”. Poproszę o potwierdzenie, że wspomniany tutaj Schemat 1 dotyczy schematu, który można odnaleźć w publikacji w Załączniku 1 jako Scheme 1.

Jak wspomniano powyżej, wyniki badań powiązane merytorycznie z wynikami uzyskanymi w trakcie realizacji zadań badawczych stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej zostały już wprowadzone do międzynarodowego obiegu informacji naukowej. Pani mgr Agnieszka Ożóg jest współautorką 10 prac opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych: m.in., *Journal of Organic Chemistry*, IF = 3,6 oraz *Journal of Molecular Structure*, IF = 3,6. 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 Agnieszki Ożóg do ostatniego etapu postępowania kwalifikacyjnego, czyli publicznej obrony.

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



Kierownik