



Wydział
Technologii i Inżynierii
Chemicznej

Szczecin 22.11.2022

Dr hab. inż. Zbigniew Rozwadowski, prof. ZUT
Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej
Zachodniopomorski Uniwersytet
Technologiczny w Szczecinie

Recenzja pracy doktorskiej
mgr inż. Moniki Papsdorf
pt. „**Ion carriers based on lasalocid acid derivatives**”

wykonanej pod kierunkiem dr hab. Radosława Pankiewicza, prof. UAM w Zakładzie
Fizykochemii Środowiska Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w
Poznaniu.

W ostatnich latach coraz bardziej niepokojące są informacje o pojawianiu się szczepów bakterii i grzybów odpornych na najpopularniejsze antybiotyki. Wynika to przede wszystkim z ich nadmiernego stosowania w przypadkach kiedy nie jest to konieczne. Poszukiwanie nowych związków/układów, które pozwalają odwrócić ten niekorzystny trend jest jednym z kluczowych zadań jakie stoją przed współczesną nauką. Tematyka przedstawionej do oceny pracy doktorskiej mgr inż. Moniki Papsdorf

wykonanej pod kierunkiem dr hab. Radosława Pankiewicza, prof. UAM poświęcona pochodnym kwasu lasalowego wpisuje się w nurt poszukiwania nowych związków, opartych o układy pochodzenia naturalnego, które wykazują aktywność biologiczną. Według bazy SciFinder w ostatnich pięciu latach ukazało się około 150 prac poświęconych kwasowi lasalowemu i jego pochodnym, co potwierdza wybór przedmiotu badań prezentowanych w ocenianej dysertacji.

Przedstawiona do oceny praca doktorska liczy 168 stron, 21 tabel oraz 100 rysunków. Łącznie cytowanych jest 166 pozycji literaturowych, z których ponad 60 ukazała się w ostatnim 20-leciu. Dysertacja została podzielona na trzy rozdziały obejmujących część literaturową, część eksperymentalną, omówienie i dyskusję wyników, bibliografię, spis tabel i rysunków, najważniejsze wnioski oraz osiągnięcia Doktorantki. Na początku rozprawy umieszczono spis stosowanych skrótów i symboli, cel pracy, a także streszczenie w języku polskim i angielskim. Do pracy został dołączony załącznik na którym przedstawiono wzory i skróty badanych związków, który ułatwia czytelnikowi śledzenie toku myślenia Doktorantki i nie wymusza ciągłego powracania do spisu skrótów czy też miejsc, w których zostały po raz pierwszy zaprezentowane.

W rozdziale pierwszym, będącym częścią literaturową i wprowadzeniem czytelnika w przedmiot rozprawy, zwięźle przedstawiono klasyfikację jonoforów, charakterystykę kwasu lasalowego i jego pochodnych, a także ich aktywność biologiczną oraz metody umożliwiające badanie transportu jonów poprzez błony komórkowe/układy modelowe. W tej części pracy zdarzają się pojedyncze błędy literowe czy interpunkcyjne (np. na str. 40, 42), niektórych ze stosowanych skrótów brakuje w spisie (np. CoA, skrótów ze schematu syntezy kwasu lasalowego) czy też zastosowanie języka polskiego na jednym ze schematów (opis jednego z etapów syntezy). Niektóre zastosowane słowa mogłyby być, moim zdaniem, zastąpione przez inne, bardziej precyzyjne określenia (np. zamiast „does in its composition” prostszego i lepiej określającego słowa „contains”). Zdarzają się również pewne „niezgrabne” sformułowania (np. „the strenght of the signal” zamiast „intensity of the signal”) w odniesieniu do sygnału w widmie NMR.

W rozdziale drugim będącym częścią eksperymentalną opisano metody syntezy estrów kwasu lasalowego oraz stosowane techniki badawcze. Otrzymanie pochodnych produktów naturalnych, a zwłaszcza ich oczyszczenie, moim zdaniem nie jest i nie było zadaniem trywialnym, stąd szkoda, że Doktorantka tak mało miejsca poświęciła opisowi syntezy, doboru układów rozwijających, dobrania odpowiednich soli umożliwiających

otrzymanie kompleksów z jonami metali, itp. W tej części nie ma, niestety informacji na temat wydajności, temperatury topnienia, postaci otrzymanych nowych związków czy też orientacyjnego czasu prowadzenia syntezy nowych estrów. Nie wyjaśniono również niektórych skrótów (np. ISE), brakuje opisu badania zmian potencjału, a opis pomiarów transportu jonów (punkt. 2.8.6) ma złą konstrukcję stylistyczną.

Rozdział trzeci dysertacji poświęcony jest omówieniu otrzymanych wyników badań z wykorzystaniem spektrometrii mas, HPLC, FT-IR i NMR a także obliczeń PM6 i transportu jonów sodu. W tym miejscu warty podkreślenia jest wniosek z analizy widm masowych, która wyraźnie wskazuje na bardzo silne oddziaływania estrów kwasu lasalowego z jonami sodu. Doktorantka dokonała również pełnej analizy widm NMR i przypisania wszystkich sygnałów w widmach ^1H i ^{13}C NMR. Dodatkowo przeprowadziła podwójną analizę porównawczą wpływu typu estru na zmiany przesunięć chemicznych kwasu lasalowego oraz wpływu utworzenia estru na wyjściowy alkohol. Kolejnym etapem pracy było określenie wpływu utworzenia kompleksów litowych, sodowych i potasowych odpowiednich estrów na widma FT-IR, przy czym szczegółowej analizie poddano zakres $1800\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ i zakres drgań rozciągających $\nu(\text{O-H})$ (tabele 13-19). Dla wszystkich otrzymanych estrów kwasu lasalowego i ich kompleksów przeprowadzono metodą PM6 obliczenia ciepła tworzenia i ich struktur. W ostatnim etapie badań dla 17 pochodnych kwasu lasalowego wyznaczono zmiany stężenia jonów sodu i potencjału w układzie modelowym. Największe zmiany obserwowano dla pochodnej waniliny i pochodnej pirydyny. W tej części pracy oraz w spisie literatury również zdarzają się pojedyncze błędy literowe (np. str. 152; w tabelach 6-12 zamiast symbolu Δ jest puste pole albo litera D), interpunkcyjne czy stylistyczne (np. str. 86). Przy rysunkach 82 i 83 oraz 89 i 90 brakuje odnośnika literaturowego do publikacji Doktorantki. Pewnym uproszczeniem są podpisy na rysunku 96, które przedstawiają reszty estrowe powstałe z odpowiednich alkoholi, a nie same alkohole. Szkoda, że Doktorantka nie wykorzystwała potencjału swoich własnych wyników w celu usystematyzowania wpływu typu estru na właściwości spektroskopowe badanych związków. Dla wybranych pozycji (np. 3, 10, 19 czy 37 czy innych najbardziej „wrażliwych” pozycji) dla różnych estrów można by było zebrać w osobne zestawienie zmiany przesunięć chemicznych ^1H i ^{13}C NMR. Może to pozwolić prześledzić jak bardzo zmiana podstawnika w jednym miejscu cząsteczki wpływa na jej pozostałą część, nawet tą odległą od miejsca podstawienia. Podobne porównanie można było przeprowadzić

dla różnych kompleksów w widmach FT-IR. Zestawienie takich wyników mogłoby wykazać czy kierunek zmian położenie najważniejszych pasm wywołany obecnością jonów metali i jego rozmiaru jest taki sam dla wszystkich estrów. Szkoda również, że na rysunkach 89-95 przedstawiono struktury związków w różnej „perspektywie”-zbliżona mogłaby pozwolić czytelnikom dostrzec zmiany wywołane tworzeniem odpowiednich kompleksów.

W trakcie czytania dysertacji pojawiło się kilka zagadnień, które chciałbym przedyskutować z Doktorantką w trakcie obrony. W części poświęconej analizie położenia sygnałów w widmach ^1H NMR wspomina o zaangażowaniu grup OH w mocne i słabe wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Co było przesłanką, aby przypisać grupom OH, których sygnały znajdują się przy relatywnie małych wartościach przesunięcia chemicznego (poniżej 4 ppm) zaangażowanie w tego typu wiązanie? Czy na przykład zarejestrowano widma przy różnych stężeniach, ewentualnie w różnych temperaturach, co mogłoby potwierdzić obecność tego typu wiązania? Doktorantka analizowała widma FT-IR zarejestrowane w roztworze chloroformowym. Czy brała pod uwagę, aby rejestrować widma w ciele stałym (zdecydowanie prostsze)? A jeżeli podjęła taką próbę czy obserwowała jakieś znaczące różnice w położeniu pasm? Czy zmiany położenia pasm w tych widmach wywołany tworzeniem kompleksów z jonami litu, sodu i potasu jest typowy? Czy rejestrowała również widma FT-IR estrów i porównywała z widmem samego kwasu lasalowego? Patrząc na wyniki transportu jonów sodu w jaką stronę mogłyby iść modyfikacje estrowe, aby zwiększyć jeszcze bardziej takie zdolności? Czy były próby kontroli transportu innych jonów na przykład litu czy może jonów metali dwuwartościowych?

Za najważniejsze osiągnięcia dysertacji uważam:

- Otrzymanie szeregu nowych estrowych pochodnych kwasu lasalowego i wybranych kompleksów litowych, sodowych i potasowych.
- Analizę zmian przesunięć chemicznych wywołanych utworzeniem estru.
- Wykazanie, że wybrane estry trzy razy szybciej niż wyjściowy kwas lasalowy transportują jony sodu, co może być podstawą do ich wykorzystania jako antybiotyki.

Przedstawiona rozprawa doktorska spełnia merytoryczne i formalne wymogi stawiane pracom doktorskim zgodnie z wymaganiami określonymi w art. 13 ust. 1 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Wszystkie uwagi uczynione z obowiązku recenzenta nie umniejszają mojej pozytywnej oceny przedstawionej dysertacji. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne UAM o dopuszczenie mgr inż. Moniki Papsdof do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozwadowski