

Kraków, 30 czerwca 2020

Recenzja pracy doktorskiej

Badanie wpływu oddziaływań molekularnych na dynamikę i kinetykę reakcji izomeryzacji zachodzących w modelowych układach przygotowanych w formie amorficznej

wykonanej przez Panią mgr inż. Kamilę Wolnicę
Instytut Fizyki, Uniwersytet Śląski w Katowicach

Promotor pracy: Dr hab. Kamil Kamiński, prof. UŚ

Przedmiotem badań recenzowanej pracy są zmiany konformacyjne, wybranych sacharydów oraz glibenklamidu, zachodzące w procesie ich izomeryzacji. Mutarotacja, o której mowa w pracy, występuje u większości sacharydów i powodowana jest stopniową transformacją jednego anomeru w drugi w wyniku „zniszczenia” struktury krystalicznej związku. Ustalenie równowagi między formami anomerycznymi zależy od warunków otoczenia (środowiska). Mechanizm zjawiska choć ogólnie znany (obejmuje wewnątrzcząsteczkowy transfer protonu skorelowany z otwarciem pierścienia i utworzeniem wolnej formy aldehydu/ketonu) jest wciąż przedmiotem dalszych szczegółowych badań, podobnie jak w niniejszej pracy. Dynamika i kinetyka procesu tautomeryzacji była też w centrum zainteresowania Doktorantki w odniesieniu do innego związku, glibenklamidu, leku przeciwcukrzycowego, przygotowanego w postaci cienkiej warstwy.

OCENA ROZPRAWY

Recenzowana rozprawa opiera się na trzech publikacjach, w których Doktorantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Pierwsza praca opublikowana została w *Physical Chemistry Chemical Physics* (2017), kolejna w *Scientific Reports* (2018), a ostatnia w

Colloids and Surfaces B: Biointerfaces (2019). Są to bardzo dobre publikacje, z IF około 5 każda, wieloautorskie, ale dołączone oświadczenia współautorów jasno opisują udział każdego z nich. Jest on dość znaczący i obejmuje: wykonanie obliczeń DFT i ich interpretację, pomiary i interpretację danych dielektrycznych, kalorymetrycznych, AFM i elipsometrycznych, interpretację wyników FT-IR, BDS, DSC, a także pomoc w interpretacji wyników ramanowskich i FT-IR. Wydaje się więc, że wkład Doktorantki w te prace to głównie pomiary ramanowskie i FT-IR, ich analiza, i całościowe opracowanie danych, we współpracy z Promotorem pracy. Celowo używam sformułowania „we współpracy” a nie „pod opieką” bo wszystkie trzy publikacje mają po dwóch autorów korespondencyjnych, i są nimi Doktorantka oraz jej Promotor, Pan Dr hab. Kamil Kamiński, profesor UŚ.

Te trzy publikacje opatrzone są 40-stronicowym wstępnym komentarzem (od strony 6 do 46), który obejmuje takie części jak: *Cel i motywacja pracy*, *Wstęp*, *Materiał badawczy*, *Techniki pomiarowe*, *Omówienie wyników eksperymentów*. Po tym zamieszczono 7-stronicowy *Suplement*, a następnie oświadczenia współautorów w odniesieniu do każdej z trzech prac. Całość zamyka *Podsumowanie*, *Streszczenia* pracy w języku polskim i angielskim, oraz *Literatura*. Cała praca doktorska to 116 stron, włączając w to wydruki trzech publikacji.

Cel pracy sformułowany przez Doktorantkę obejmuje zarówno badania dynamiki i kinetyki procesów mutarotacji zachodzących w cukrach tj. D-fruktozie, L-sorbozie, i układzie binarnym D-fruktozy + maltitolu, oraz tautomeryzacji glibenklamidu. Nie jest w pełni wyjaśnione dlaczego w ramach pracy doktorskiej wybrano do badań sacharydy i lek przeciwcukrzycowy. Motywacja podjęcia badań przez Doktorantkę (strona 7) odnosi się do lepszego zrozumienia wpływu przejścia szklistego na mechanizm mutarotacji, roli wiązań wodorowych w kontrolowaniu tej reakcji w sacharydach przygotowanych w postaci cieczy przechłodzonej, zaś dalej mowa jest sprawdzeniu hipotezy sugerującej możliwość kontrolowania zawartości form amidowych i imidowych przez zastosowanie ograniczeń geometrii w odniesieniu do API. Dlaczego te związki? *Cel i motywacja pracy* powinny lepiej uzasadniać wybór próbek do badań.

Wstęp pracy przybliży czytelnikowi pojęcie izomerii, ogólnie i w odniesieniu do sacharydów, oraz wprowadza do fizyki fazy skondensowanej. Pokróćce omówiono dynamiczne zmiany strukturalnych sacharydów wraz z temperaturą. Szczególny rodzaj izomerii, tautomeria, jest też wyjaśniona i zobrazowana na przykładzie glibenklamidu.

Materiał badawczy i techniki pomiarowe zostały przedstawione w dużym skrócie, podano nazwy i struktury badanych związków i parametry pomiarowe.

Wyniki pracy zostały zebrane w kolejnym rozdziale, a dokładniej w trzech jego częściach, gdzie każda jest streszczeniem jednej z publikacji Doktorantki.

W ramach badań opisanych w pierwszej publikacji stwierdzono zmianę zależności temperaturowej stałych szybkości mutarotacji w pobliżu temperatury zeszklenia. Wykazano eksperymentalnie wysoką barierę aktywacji dla tej reakcji, zgodnie z wcześniejszymi teoretycznymi przewidywaniami sugerującymi międzycząsteczkowe przeniesienie protonu poniżej temperatury zeszklenia. Zaś powyżej temperatury zeszklenia reakcja mutarotacji nieznacznie zależy od lepkości oraz transportu ładunku w badanych układach.

W drugiej pracy wyznaczono tzw. temperaturę *crossover* L-sorbozy, w której zachodzi zmiana w kooperatywności ruchów molekularnych i procesów relaksacyjnych z nimi związanych ($T=365\text{K}$). Określono kierunek mutarotacji L-sorbozy (od izomeru β do α) i dokonano przypisania drgań różnych izomerów tego sacharydu.

W pracy nad glibenklamidem wykazano, że ulega on tautomeryzacji amidowo-imidowej w pobliżu temperatury zeszklenia bez rozkładu chemicznego próbki. Badając próbkę cienkowarstwową i objętościową wykazano, że różna koncentracja tautomerów ma wpływ na postęp tego procesu, i w pierwszym przypadku jest to reakcja I rzędu, zaś w drugim jest to reakcja autokatalityczna. Prawdopodobnie też tautomeryzacja w obrębie fragmentu benzoilowego jest szybsza w odniesieniu do procesu w części sulfonylomocznikowej cząsteczki.

Badania wykonane w niniejszej pracy dostarczyły nowych danych i poszerzyły wiedzę na temat wpływu zeszklenia na mechanizm tautomeryzacji.

Praca doktorska Pani Kamilli Wolnicy nie wykracza poza zakres badań opisany w trzech omawianych publikacjach, które zostały zrecenzowane przez świetnych specjalistów. Ze swojej strony nie mam uwag do treści merytorycznych tych prac.

O ile jednak nie mam zastrzeżeń do wysokiego poziomu naukowego wykonanych badań i opublikowanych prac, o tyle mam pewne uwagi do samej rozprawy. W moim odczuciu komentarz do publikacji nie powinien być ich streszczeniem, bo po to zamieszczone są pełne teksty publikacji by można było się z nimi zapoznać. W omówieniu wyników nie znalazłam dodatkowych rysunków, poza tymi skopiowanymi z publikacji. Wydaje mi się to niepotrzebnym powtórzeniem tych samych treści w polskim opisie i w publikacjach, zaś to czego brakuje to szersze spojrzenie na te zagadnienia, poczynając od pogłębionego przeglądu obecnego stanu wiedzy, poprzez umieszczenia w nurcie tych badań niniejszej rozprawy, kończąc jasnym wskazaniem najważniejszych osiągnięć. Komentarz do tych trzech, niewątpliwie bardzo dobrych publikacji, powinien je łączyć w całość, a nie omawiać każdej niezależnie, tak jak niezależnie je opublikowano.

PODSUMOWANIE

Rozprawa Pani Kamilli Wolnicy to zbiór wartościowych publikacji, łączących podejście eksperymentalne i teoretyczne, do analizy wpływu oddziaływań molekularnych na dynamikę i kinetykę reakcji izomeryzacji w wybranych układach w formie amorficznej. Udział Doktorantki w trzech publikacjach składających się na tę rozprawę jest znaczący. Dodatkowo Doktorantka ma imponujący dorobek obejmujący współautorstwo 16 innych publikacji! Są to prace wieloautorskie, wykonane przez duży zespół ściśle ze sobą współpracujący. Patrząc na tematykę tych prac i prestiżowe czasopisma, w jakich je opublikowano mogę stwierdzić, że Doktorantka nabyła szeroką wiedzę, doświadczenie, a wręcz ekspertyzę z zakresie spektroskopii molekularnej, przemian fazowych, fizyki fazy skondensowanej. Tak bogaty dorobek publikacyjny świadczy o ponad przeciętnym Jej zaangażowaniu, pracowitości i efektywności, ale też o bardzo wysokiej randze prowadzonych badań i ich umiędzynarodowieniu.

Podsumowując, złożona rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w *Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki z 14 marca 2003, tekst ujednolicony wprowadzony obwieszczeniem Marszałka Sejmu RP z 27.09.2017, Dz.U.1789* i **wnoszę o dopuszczenie Pani Kamili Wolnicy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Z poważaniem,

K. Barańska