

Wrocław, 2 sierpnia 2023 r.

Prof. dr hab. Jacek Gliński,
emerytowany profesor Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
Adres prywatny: ul. Świeża 103, 54-060 Wrocław
Tel. 661012345; e-mail jacek.glinski@uwr.edu.pl

Ocena rozprawy doktorskiej mgr. Arkadiusza Nowickiego
z Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego
przygotowanej pod kierunkiem dr. hab. Roberta Zakrzewskiego, prof. UŁ

Rozprawa doktorska mgr. Arkadiusza Nowickiego, zatytułowana „Wykorzystanie chromatografii cienkowarstwowej do wyznaczenia lipofilowości wybranych związków” liczy 119 stron i jest podzielona na kilka części, z których najważniejsze to „Część teoretyczna” oraz „Część doświadczalna”. Bibliografia liczy 126 pozycji. Jak się wydaje, tę listę można by znacznie poszerzyć, bo nie odnalazłem w niej niektórych prac na ten sam temat i rozpatrujących podobne związki (np. O.N. Fernández et al., *ACS Omega* 2022, 7, ; B. Brunmair et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011, 300: C1386). Doktorant nie umieścił w pracy zestawienia swojego dotychczasowego dorobku naukowego; wg bazy Scopus są to trzy publikacje z lat 2018, 2020 i 2022, odpowiednio w *Journal of Chromatographic Science*, *Journal of Chromatography B* i w *Molecules*.

Układ pracy jest tradycyjny. Otwiera ją "Cel pracy", którym jest synteza i wyznaczenie lipofilowości 20 wybranych pochodnych 2-tiokso-1,3-tiazolidyn-4-onu i kwasu 5-pirydylometylideno-3-rodaminokarbolsylowego. Zastosowano metodę chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz, co wydaje się być dobrym wyborem. Fazą ruchomą były mieszaniny wody i wybranych cieczy organicznych. Lipofilowość wyznaczono także teoretycznie przy pomocy 9 baz i programów, ponieważ każda opiera się na nieco innych zasadach, więc wyniki mogą być rozbieżne. Porównanie wyników doświadczalnych z teoretycznymi to bodaj jeden z najważniejszych końcowych wyników tej pracy.

Kolejny rozdział to omówienie zjawiska lipofilowości i wprowadzenie w zagadnienie, przy czym szczególny nacisk Autor kładzie na aspekt potencjalnego zastosowania badań w medycynie, a dokładniej w ocenie parametru ADMET, kluczowego w przypadku niektórych leków.

Kolejne części rozprawy to omówienie i porównanie różnych metod doświadczalnych oraz komputerowych wyznaczania lipofilowości (a także wybranych parametrów fizykochemicznych). Wyraźne jest, że Doktorant powstrzymuje się od oceny porównawczej opisywanych metod, co dotyczy zarówno metod eksperymentalnych jak i teoretycznych. Piszący te słowa sądził, że takie ocenne porównanie uzasadni ostatecznie wybór metody RP-TLC (niezależnie od jej oczywistych zalet, o których niżej, jednak przecież każda metoda ma ograniczenia).

Piąty rozdział części teoretycznej to krótkie omówienie tiazolidyny i rodaniny, ponieważ pochodne tych związków badano. Z niejasnych przyczyn w tej samej części (przypomnijmy - jest

to rozdział "Część teoretyczna") znalazł się też podrozdział "Synteza analizowanych związków". Jak się wydaje, powinien on raczej rozpoczynać "Część doświadczalną".

Manuskrypt rozprawy jest zredagowany starannie, napisano ją poprawnym językiem, choć pojawił się błąd ortograficzny (na str. 15), poza tym dość często można się natknąć na błędy interpunkcyjne, głównie w postaci niewłaściwego użycia przecinków. Drażni także użycie słowa "ilość" zamiast "liczba" (np. opisy osi i legenda Wykresu 1).

Plan badań był klarowny. Dwie serie badanych związków dobrano tak, żeby różniły się atomami lub podstawnikami przyłączanymi w podobnych lub różnych pozycjach. Modyfikacje te dobrano nieprzypadkowo, bo chodziło o przetestowanie wpływu podstawników na parametry geometryczne oraz zdolności wewnątrzrotacyjne molekuł, co bezpośrednio wpływa na ich lipofilowość. Związki przebadano następnie techniką RP-TLC w celu wyznaczenia deskryptora lipofilowości (w tym wypadku jest nim współczynnik retencji ekstrapolowany do czystej wody jako rozpuszczalnika). Wyniki porównano z deskryptorami obliczonymi teoretycznie za pomocą różnych programów-baz.

Opis stosowanej procedury pomiarowej (chromatografia cienkowarstwowa) jest precyzyjny, starannie i czytelnie przedstawiono też wyniki pomiarów i obliczeń. Wartości chromatograficznych deskryptorów lipofilowości są zawsze - w dobrym przybliżeniu - liniowe ze składem fazy ruchomej. Jako parametr oceniający liniowość tych zależności zastosowano, jak podaje Autor, współczynnik korelacji Pearsona. Nie było to jednak całkiem oczywiste od początku: w spisie oznaczeń i skrótów na str. 6-7 osobno zdefiniowano wielkość oznaczoną R jako "współczynnik korelacji Pearsona", ale zaraz poniżej wielkość R^2 opisano jako "współczynnik korelacji", bez dodatkowego określenia. Prowadzi to do zamieszania, bo w statystyce znanych jest kilka różnie zdefiniowanych współczynników korelacji, wszystkie można znormalizować do zakresu $\langle -1, 1 \rangle$, zatem ta kwestia spowodowała niejaką konsternację. Rzecz wyjaśniła się dopiero podczas lektury pracy, bo np. w tabelach 12 i 13 i na wykresach 4-8 i 10-14 podano obie wartości, R oraz R^2 i ta druga okazała się być po prostu kwadratem tej pierwszej (ale w takim razie jedna z nich jest zwyczajnie zbędna w zestawieniach i opisach).

Niemniej trzeba zauważyć, że wspomniane korelacje są silne bądź nawet bardzo silne (R około 0.9 lub często więcej). To może świadczyć m.in. o dużej staranności i zarazem wprawie eksperymentatora.

Doświadczalne wartości chromatograficznych deskryptorów lipofilowości - w tej pracy są nimi wartości współczynników opóźnienia ekstrapolowanych do czystej wody jako rozpuszczalnika - porównano z logarytmami współczynnika podziału otrzymanymi komputerowo przy użyciu ośmiu programów (metod) (tabela 12). Także tutaj korelacja jest silna, z nielicznymi wyjątkami (MlogP). Podobnie zachowują się korelacje teorii i doświadczenia dla nachylenia prostej (tabela 13). Także macierz korelacji wyników otrzymanych teoretycznie różnymi metodami wskazuje na wyraźne odstępstwo wyników programu MlogP od pozostałych.

Powyższa analiza dotyczy pochodnych 2-tio-1,3-tiazolidyn-4-onu, ale wyniki dla pochodnych kwasu 5-pirydylo-2-metylideno-3-rodaminokarboksyłowego są podobne. Tu jednak w części teoretycznej ograniczono się do pięciu programów, więc nie można stwierdzić, czy program MlogP nadal "odstaje" od pozostałych. Nie odnalazłem w pracy wyjaśnienia, dlaczego ograniczono liczbę wykorzystanych technik teoretycznych dla tej grupy związków.

Rozdział "Podsumowanie i wnioski" powinien zawierać bardzo skrócony opis wyników i zwięzłe zestawienie najważniejszych naukowych efektów badań. Z tej racji raczej niepotrzebne są diagramy na stronach 92 i 93 - te dane pojawiły się przecież wcześniej i są tylko elementem służącym interpretacji. Natomiast najważniejsze rezultaty - zdaniem Autora rozprawy - to:

- wykazanie, że metoda chromatografii cienkowarstwowej nadaje się dobrze do mierzenia lipofilowości związków chemicznych posiadających pierścień tiazolidynowy;
- sprawdzenie, że wszystkie badane związki mają potencjał jako leki, przy czym wszystkie są lipofilowe, wykazując dobrą biodostępność oraz prawdopodobnie średnią bioaktywność;
- stwierdzenie, że modyfikacje pierścienia tiazolidynowego poprzez zamianę atomu siarki na inny nie ma większego wpływu na lipofilność związku, podobnie jest gdy zmienia się położenie azotu w pierścieniu podstawnikowym.

Według mnie najważniejszy jest pierwszy z powyższych wyników - metoda RP-TLC jest prosta w wykonaniu (aczkolwiek operator musi wykazywać się starannością i wprawą), sprzęt jest łatwo dostępny, czas pomiaru jest stosunkowo krótki, zaś zużycie potrzebnych odczynników oraz objętość próbki są bardzo niewielkie, a zatem dodatkowo ta metoda jest tania. Ponadto do osiągnięć dodałbym jeszcze wspomniane wyżej porównanie wyników doświadczalnych z teoretycznymi: obserwowane silne korelacje to argument za zastosowaniem metod teoretycznych do wstępnej oceny lipofilowości związków mogących mieć zastosowanie jako leki.

Podsumowując trzeba zauważyć, że praca jest ciekawa, dotyczy niewyeksplotowanego tematu o dużym znaczeniu praktycznym, zwłaszcza w chemii medycznej, np. w projektowaniu nowych leków. Wyniki są interpretowane ostrożnie ale w sposób świadczący o bardzo dobrej znajomości tematyki.

Reasumując stwierdzam zatem, że przedstawiona mi do oceny rozprawa oraz uzyskane do tej pory wyniki naukowe Doktoranta w pełni predestynują Go do uzyskania stopnia naukowego doktora, zgodnie z ustawą z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zmianami). **Wnoszę więc do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych z dziedziny nauki chemiczne o dopuszczenie mgr. Arkadiusza Nowickiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Jacek Gliniński