



**WYDZIAŁ  
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

Łódź, dnia 28.11.2017 r.

Katedra Chemii Organicznej

dr hab. Bogna Rudolf, prof. UŁ

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Karoliny H. Markiewicz  
pt. „Zastosowanie polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją  
do otrzymywania magnetycznych materiałów polimerowo-  
nieorganicznych”**

Praca doktorska Pani mgr Karoliny H. Markiewicz została przygotowana na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku pod kierunkiem dr hab. Agnieszki Wilczewskiej. Dorobek badawczy Pani mgr Karoliny H. Markiewicz w zakresie przedstawionej pracy stanowią cztery artykuły naukowe wszystkie opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym o wysokim *impact factor* (IF=2,5-4,5) w latach 2014-17. Należy podkreślić, że w trzech artykułach mgr Karolina H. Markiewicz jest pierwszym autorem, co świadczy o jej znaczącym wkładzie w powstanie tych prac. Doktorantka jest także autorem dziesięciu publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, które nie dotyczą pracy doktorskiej, trzech artykułów w monografiach pokonferencyjnych oraz ośmiu wystąpień konferencyjnych (komunikaty i postery) prezentowanych na konferencjach o zasięgu ogólnopolskim i międzynarodowym.

Tematyka podjęta przez Doktorantkę dotyczy nanomateriałów, a konkretnie nanocząstek magnetycznych pokrytych polimerami o potencjalnym zastosowaniu w biochemii i medycynie. Celem pracy było opracowanie nowych metod otrzymywania magnetycznych materiałów typu nieorganiczny rdzeń – powłoka polimerowa przy wykorzystaniu metody RAFT/MADIX i zastosowaniu dwóch strategii: „szczępienia od” oraz „formowania *in situ*”. W ostatnim czasie wiele ośrodków badawczych prowadzi prace nad syntezą i wykorzystaniem w medycynie nanocząstek ferrimagnetycznych. Struktury

Katedra Chemii Organicznej

Wydział Chemii UŁ

Tel/fax.:42 635-57-50

ul. Tamka 12, 91-403 Łódź

te wykorzystywane są do transportu leków, w separacji immunologicznej, w obrazowaniu tkanek (MRI) oraz jako substancje służące do diagnozowania i leczenia nowotworów przy użyciu hipertermii magnetycznej. Otrzymanie nowych nanomateriałów o określonej architekturze i pożądaných właściwościach, stabilnych w roztworach wodnych i fizjologicznych stanowi obecnie przedmiot ogromnego zainteresowania i wnikliwych badań. W świetle powyższych faktów uważam wybór tematu badawczego za w pełni uzasadniony, a badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej przez Panią mgr Karolinę H. Markiewicz wpisują się w aktualne trendy.

Recenzowana rozprawa ma układ typowy dla prac z zakresu chemii organicznej i zawiera trzy najważniejsze rozdziały „Część literaturową”, „Część badawczą” oraz „Część eksperymentalną”. W skład pracy wchodzi także: Spis literatury, Wykaz skrótów, Spis rysunków, Spis schematów oraz Spis tabel. „Część literaturowa” podzielona jest na dwie części. W pierwszej z nich doktorantka obszernie omawia reakcje polimeryzacji z podkreśleniem metody RAFT, którą zastosowała w swojej pracy eksperymentalnej. Natomiast część druga poświęcona jest nanocząstkom magnetycznym i ich hybrydom polimerowo-nieorganicznym. Doktorantka omawia w niej szczegółowo różne strategie wykorzystania metody RAFT do wprowadzenia na powierzchnię nanocząstek magnetycznych łańcuchów polimerowych ("szczepienie od", "szczepienie do", "szczepienie przez" oraz formowanie *in situ*). Dwie z omówionych metod Doktorantka wykorzystała w swojej pracy. Autorka opiera się na niezwykle bogatej bibliografii liczącej 297 pozycji literatury.

Opisane w rozprawie badania własne można podzielić na dwie części ze względu na dwie strategie modyfikacji nanocząstek magnetycznych. Pierwsza polegała na zmodyfikowaniu powierzchni nanomateriału grupami ditiowęglanowymi zdolnymi do zainicjowania i propagacji reakcji polimeryzacji oraz przeprowadzeniu polimeryzacji RAFT/MADIX na powierzchni nanocząstek przy użyciu handlowo dostępnych monomerów winylowych jak i zsyntezowanych na potrzeby niniejszej pracy monomerów winylowych o właściwościach kompleksujących.

Należy tutaj podkreślić, że Pani mgr Markiewicz postawiła sobie ambitny cel zastosowania w swojej pracy metody polimeryzacji nie stosowanej dotychczas do modyfikacji powierzchni nanocząstek magnetycznych. W pierwszym etapie badań Doktorantka otrzymała nanocząstki magnetyczne z powłoką aminosilanową, które poddała reakcji amidowania z bromkiem kwasu 2-bromopropionowego, a następnie reakcji substytucji

nukleofilowej halogenku w reakcji z ditiowęglanem etylowo-potasowym. Immobilizacja reszt ditiowęglanowych na powierzchni nanocząstek magnetycznych jest kluczowym etapem tej części pracy, bowiem odpowiada za powodzenie dalszych procesów polimeryzacji metodą RAFT przy zastosowaniu strategii "szczepienia od". Pani mgr Karolina H. Markiewicz przeprowadziła analizę otrzymanych nanocząstek sfunkcjonalizowanych ditiowęglanem przy pomocy technik spektroskopowych IR oraz TEM/EDX, która potwierdziła powstanie powłoki ditiowęglanowej. Stężenie grup ditiowęglanowych na powierzchni nanocząstek Doktorantka określiła metodą spektrofotometryczną zaproponowaną przez Ellmana. W celu zastosowania tej metody Pani mgr Markiewicz przeprowadziła grupy tiowęglanowe w tiolowe w reakcji z etylenodiaminą, a następnie oszacowała ilość grup tiowęglanowych zakładając, że reakcja z etylenodiaminą zaszła w 100%. Oznaczona wartość (stężenie grup tiowęglanowych) jest wielokrotnie niższa od oznaczonego wcześniej stężenia grup aminowych na powierzchni nanocząstek, proszę o komentarz na ten temat?

Sfunkcjonalizowane ditiowęglanem nanocząstki magnetyczne zostały wykorzystane jako makrocynniki przeniesienia łańcucha RAFT/MADIX w reakcjach polimeryzacji i kopolimeryzacji blokowej przy wykorzystaniu styrenu oraz akrylanu butylu jako monomerów. Przeprowadzone analizy fizykochemiczne (IR, TGA/DTG, DSC, XRD) w pełni potwierdziły, że wybrana metoda może służyć do efektywnej i kontrolowanej modyfikacji nanocząstek magnetycznych. Moje wątpliwości wzbudziły jednak badania związane z określeniem ciężarów cząsteczkowych polimerów zaczepionych na powierzchniach nanocząstek. W ramach tych badań podjęto próbę rozpuszczenia rdzeni magnetycznych i analizy pozostałości metodą  $^1\text{H}$  NMR przy czym potwierdzono obecność polistyrenu i brak sygnałów od poli(akrylanu butylu) (Tabela 7 str. 90). Niestety w pracy nie znalazłam żadnych szczegółów dotyczących widm  $^1\text{H}$  NMR oraz sygnałów, które wzięto pod uwagę w tych analizach, co więcej Tabela 7 w rozdziale 3 i Tabela 22 z rozdziału 7 przedstawiające wyniki tych samych badań prezentują różne dane (próbki 12a i 13a)?

W kolejnym etapie pracy Pani mgr Markiewicz zsyntezowała nowe monomery o potencjalnych właściwościach kompleksujących. Zsyntezowaną winylową pochodną tiosemikarbazonu benzaldehydu oraz jej sól, poddała najpierw klasycznej polimeryzacji oraz polimeryzacji RAFT/MADIX, a następnie użyła otrzymanych monomerów do reakcji polimeryzacji na powierzchni nanocząstek magnetycznych wykorzystując strategię

"szczepienia od". Właściwości kompleksujące otrzymanych nanohybryd polimerowych Doktorantka potwierdziła wykorzystując jony palladu(II).

Metodę RAFT/MADIX doktorantka zastosowała również do reakcji polimeryzacji wybranych monomerów winylowych na powierzchni nanocząstek magnetycznych typu rdzeń-powłoka pokrytych złotem. W celu immobilizacji ditiowęglanu na powierzchni wspomnianych nanocząstek Pani mgr Markiewicz wykorzystwała zjawisko adsorpcji chemicznej disulfidów na złocie, w tym celu zsyntezowała disulfidy zawierające fragment ditiowęglanowy. Po umieszczeniu czynnika przeniesienia łańcucha na powierzchni nanocząstek doktorantka przeprowadziła reakcje polimeryzacji metodą RAFT/MADIX. Przeprowadzone badania fizykochemiczne (TEM, FT IR, TG/DTG) wskazują na tworzenie się powłoki polimerowej na powierzchni nanocząstek jak również na zależność pomiędzy grubością powłoki polimerowej a czasem trwania reakcji polimeryzacji. Do reakcji polimeryzacji na zmodyfikowanym ditiowęglanem nanocząstkach typu rdzeń-powłoka pokrytych złotem doktorantka wykorzystwała również zsyntezowane wcześniej monomery o właściwościach kompleksujących. Następnie otrzymane nanohybrydy poddano badaniom pod kątem właściwości antybakteryjnych wobec bakterii *Pseudomonas aeruginosa*.

Kolejnym celem postawionym przez Doktorantkę w części badawczej było opracowanie metody syntezy nanocząstek z powłokami polimerowymi o kontrolowanych wymiarach przy wykorzystaniu strategii „formowania *in situ*”. W tym celu Doktorantka zsyntezowała metodą RAFT/MADIX dihydrofilowe kopolimery blokowe, a następnie przy ich użyciu podjęła próbę syntezy hybryd polimerowo-nieorganicznych metodą *in situ*. Do najważniejszych osiągnięć tej części pracy należy zaliczyć syntezę nanohybryd polimerowo-nieorganicznych o właściwościach superparamagnetycznych, które są hemokompatybilne i trwałe w warunkach fizjologicznych.

W części eksperymentalnej pracy Pani mgr Karolina H. Markiewicz przedstawiła opis procedur przeprowadzonych reakcji polimeryzacji oraz syntezy nowych monomerów, a także pełną charakterystykę wszystkich otrzymanych produktów opracowaną na podstawie przeprowadzonych badań fizykochemicznych.

Oceniając formalną stronę pracy stwierdzam, że praca napisana jest poprawnym językiem, a doktorantka bardzo dobrze posługuje się terminologią fachową. Pewne zastrzeżenia może budzić jedynie opis tabel przedstawiających wyniki badań gdzie

znajdujemy informację, w jaki sposób daną wartość oznaczono bez jasnego zdefiniowania prezentowanej wielkości (Np. Tabela 6 str.84, Tabela 7 str.90, Tabela 11 str. 108). W pracy zdarzają się także bardzo nieliczne błędy redakcyjne (np. str. 86 "aktylan" zamiast "akrylan").

Na koniec chciałabym podkreślić bardzo staranną szatę graficzną pracy i doskonałą jakość prezentowanych rysunków oraz zdjęć.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska Pani mgr Karoliny H. Markiewicz zawiera elementy nowości naukowej i stanowi ważny wkład w rozwój badań nad opracowaniem nanomateriałów dedykowanych zastosowaniom biomedycznym. Zakres i jakość zaprezentowanych badań jak również wysoki poziom merytoryczny dyskusji wyników świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do dalszej samodzielnej pracy naukowej. Zamieszczone tutaj uwagi i zastrzeżenia nie mają wpływu na moją bardzo wysoką ocenę niniejszej pracy.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pani mgr Karoliny H. Markiewicz spełnia wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dn. 14 marca 2003 roku. Wnoszę zatem do Rady Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku o dopuszczenie Pani mgr Karoliny H. Markiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wniosuję również do Rady Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku o przyznanie wyróżnienia przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej mgr Karoliny H. Markiewicz, która w mojej opinii znacznie przewyższa wymogi stawiane pracom doktorskim w zakresie nauk chemicznych.

