

Wydział Farmaceutyczny,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
90-151 Łódź  
Muszyńskiego 1

*Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz (elzbieta.budzisz@umed.lodz.pl)*

Łódź, dn. 21.05.2019 r.

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

zatytułowanej:

### **„Wpływ struktury ligandów hydroksamowych na właściwości termodynamiczne metalakoronowych kompleksów Cu(II), Zn(II) i Ni(II)”**

złożonej przez mgr inż. Małgorzatę Ostrowską Wysokiej Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego we Wrocławiu w celu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych. Rozprawa doktorska dotyczy grupy związków o budowie mimetyków eterów koronowych. Pani Magister podjęła się zbadania wpływu struktury pochodnych kwasu hydroksamowego i rodzaju jonu metalu na samoorganizację i trwałość termodynamiczną tworzonych związków kompleksowych. Praca wpisuje się w badania prowadzone przez promotora niniejszej rozprawy dr hab. n. chem. prof. UW. Elżbietę Gumienna-Kontecką, która od wielu lat z powodzeniem rozwija tematykę oddziaływania jonów metali z wybranymi ligandami lub biocząsteczkami. Metalakorony, które są przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej, znane są dopiero od 30 lat, jednakże wciąż wiele kwestii wymaga starannego wyjaśnienia, dlatego podjęcie się ustalenia wpływu budowy liganda i rodzaju jonu metalu na właściwości fizyko-chemiczne, uważam za interesujące i ważne.

Dysertacja zawiera typowe dla prac doktorskich rozdziały: **Wprowadzenie, Wstęp, Cel pracy, Część eksperymentalną, Wyniki i Dyskusję, Podsumowanie i Wnioski, Bibliografię** oraz **Streszczenie** w języku polskim i angielskim. Na szczególną uwagę zasługuje podrozdział zatytułowany „Perspektywa rozwoju tematu”, w którym Doktorantka określa kolejne etapy badań związane z oddziaływaniem otrzymanych związków z biocząsteczkami, takimi jak albuminy czy transferryny, które mogą być ważne z punktu widzenia zastosowania ich w medycynie czy farmacji. Ten krótki rozdział świadczy również

o tym, że Doktorantka będzie rozwijała niniejszą tematykę i będzie inwestowała swoją wiedzę w rozwój chemii mimetyków eterów koronowych.

Pani mgr Małgorzata Ostrowska w bardzo staranny i przejrzysty sposób zaplanowała i napisała rozprawę doktorską. W rozdziale zatytułowanym **Wstęp** przedstawiła przegląd literatury dotyczący prowadzonej przez nią pracy, ze zwróceniem uwagi czytelnika na możliwość potencjalnego zastosowania badanych związków w wielu dziedzinach.

Po zapoznaniu czytelników z literaturą dotyczącą dysertacji pojawia się rozdział pt. **Cel pracy**. Doktorantka z dużą precyzją przedstawiła założenia pracy i sposób ich realizacji, co świadczy o dojrzałości naukowej.

W celu określenia topologii i trwałości termodynamicznej metalakoron, Doktorantka wykorzystwała wiele metod fizykochemicznych takich jak: miareczkowanie potencjometryczne, spektroskopię UV-VIS i EPR, izotermiczną kalorymetrię miareczkową a także spektrometrię mas. Mimo, że związki o budowie metalakoron są znane od wielu lat, jednakże jest to cały czas grupa związków wymagająca dalszych badań. Nie wiadomo czy decydujący wpływ na strukturę i trwałość związku mają typ jonu metalu, struktura ligandu czy inne czynniki takie jak pH czy rodzaj zastosowanego rozpuszczalnika. Na te wszystkie pytanie próbuje odpowiedzieć pani Magister.

Do badań zostały wybrane cztery ligandy należące do kwasów hydroksamowych, które są interesującą grupą związków ze względu na ich aktywność biologiczną: przeciwgrzybiczą, przeciwbakteryjną, przeciwnowotworową. W przypadku właściwości biologicznych istotną rolę odgrywają podstawniki kwasu hydroksamowego. Należy spodziewać się, że i w tym przypadku ten element struktury będzie odgrywał istotną rolę. Trzy spośród ligandów w pozycji  $\alpha$  posiadają podstawnik aromatyczny heterocykliczny a czwarty ligand zawiera w pozycji  $\beta$ -podstawnik etylofosfonowy.

O ile pierwsze trzy ligandy, należące do  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasów hydroksamowych, nie budzą moich wątpliwości, bo wszystkie są heterocyklicznymi podstawnikami o różnej wielkości i liczbie heteroatomów, o tyle czwarty ligand zupełnie odbiega od pozostałych, należy do  $\beta$ -pochodnych i jako donor służy jon tlenu. **Proszę o uzasadnienie wyboru takiego liganda?**

Jako jony zdolne do tworzenia związków kompleksowych Doktorantka wybrała jony miedzi(II), cynku(II) i niklu(II) w postaci chlorków.

Wybór, jako obiektu badań związków polinuklearnych, jest w pełni uzasadniony gdyż jak wynika z literatury np. związki binuklearne platyny(II) zdecydowanie silniej niż związki mononuklearne wiążą się z DNA, stwarzając unikatową klasę związków o charakterze czynników przeciwnowotworowych. Otrzymane przez panią Magister metalakorony mogą również wykazywać swoisty sposób wiązania z biomolekułami niedostępny dla związków mononuklearnych, jednakże badania nad ich właściwościami biologicznymi będą przedmiotem dalszych zaplanowanych prac.

Po części eksperymentalnej znajduje się obszerny rozdział, liczący około 70 stron, **Wyniki i Dyskusja**, gdzie pani Magister omówiła eksperymenty przeprowadzone w celu udzielenia odpowiedzi na postawione hipotezy pracy doktorskiej. Nie będę opisywać wszystkich eksperymentów wykonanych przez Panią Magister, chcę jednak podkreślić, że nie budzą one moich wątpliwości i zostały starannie dobrane. Początkowe badania dotyczyły zbadania właściwości kwasowo-zasadowych wybranych ligandów. Dla pierwszych trzech ligandów Doktorantka ustaliła ich stałe dysocjacji oraz porównała je do danych literaturowych. Pani Magister zastosowała metodę miareczkowania potencjometrycznego, która pozwoliła na określenie stałych protonowania wybranych ligandów oraz wyznaczenie stechiometrii oraz stałych trwałości powstających form kompleksowych. Dodatkowym potwierdzeniem struktury otrzymanych połączeń była interpretacja widm EPR, ESI-MS, które pozwoliły na ustalenie struktury związków kompleksowych. Zarejestrowane widma ESI-MS wskazują, że dla ligandów QuinHA i PyzHA z jonami miedzi(II) zaobserwowano związki kompleksowe  $\text{Cu(II)} : \text{L} = 5 : 4$ . Ligandy z grupy  $\alpha$ -pochodnych tworzą z jonami miedzi(II) formę 12-MC-4. Odmienne wyniki obserwowano dla jonów cynku(II) i niklu(II) jak również dla ligandu etanofosfonowego. W przypadku ostatniego liganda najczęściej tworzą się związki kompleksowe mononuklearne.

Szczególnie przydatna jest metoda EPR do określenia ilości donorów azotowych w sferze koordynacyjnej jonu  $\text{Cu}^{2+}$ . Na podstawie wnikliwej analizy pani Magister ustaliła sposób wiązania jonów miedzi(II) a następnie cynku(II) i niklu(II) z wybranymi do badań ligandami. Na podstawie EPR, jak i spektrometrii mas potwierdziła tworzenie polinuklearnych form kompleksowych oraz określiła ilość atomów donorowych związanych z wybranymi jonami. Kolejnym etapem pracy było wyznaczenie stałych trwałości otrzymanych pochodnych. Etap ten wydaje się być kluczowym, gdyż związki mają w przyszłości być potencjalnymi związkami o zastosowaniu w medycynie. Pani Magister dla wszystkich związków kompleksowych określiła ich stałe trwałości. Zaobserwowała, że w zależności od jonu

metal, a także struktury ligandów, rodzaju rozpuszczalników czy pH roztworu, ich trwałość jest różna.

Cennym badaniem pozwalającym w sposób jednoznaczny ustalić strukturę otrzymanych związków są badania w cieple stałym. Dzięki otrzymaniu odpowiedniego kryształu udało się ustalić budowę związku kompleksowego Cu(II) z ligandem PaHAEt. Struktura związku składa się z dwóch form 12-MC-4 zgodnych z zaproponowaną przez Doktorantkę strukturą związku kompleksowego  $[Cu_5L_4H_4]^{2+}$ . Ustalenie struktury w oparciu o metodę X-ray pozwala zaobserwować, że jeden z jonów tlenu reszty fosfonowej nie bierze udziału w koordynacji, co potencjalnie daje możliwość tworzenia bardziej skomplikowanych struktur. Niestety pewnym problemem, jest to, że nie wszystkie związki chcą tworzyć struktury krystaliczne, a dzięki tym wynikom można by interpretować struktury dla związków analogicznych.

Pani Magister odpowiedziała na wszystkie pytania postawione w celach i założeniach pracy. Ustaliła jakie czynniki wpływają na strukturę tworzących się związków. Poszerzenie wiedzy na temat czynników wpływających na trwałość termodynamiczną i samoorganizację metalakoron może mieć kluczową rolę w aspekcie wykorzystania tych związków kompleksowych jako potencjalnych materiałów biomedycznych, takich jak środki kontrastowe, selektywne chelatory jonów metali czy sondy fluorescencyjne lub luminescencyjne.

Na końcu pracy znajduje się rozdział **Podsumowanie i Wnioski**, w którym Pani mgr inż. Małgorzata Ostrowska w zwięzły, jasny i krytyczny sposób, podsumowała wyniki swoich badań.

Rozsądne zaprojektowanie badań i konsekwentna ich realizacja świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do twórczego planowania a następnie prowadzenia badań.

Przedstawiona do recenzji dysertacja jest dobrze zaplanowaną i świetnie wykonaną pracą badawczą, a wkład pracy Doktorantki, uważna interpretacja widm w celu scharakteryzowania zarówno ligandów, jak również ich związków kompleksowych wskazuje na doskonałe przygotowanie merytoryczne. Łatwość z jaką pani Magister porusza się po bardzo trudnej i szerokiej dziedzinie metod analitycznych wzbudza mój szczerzy podziw.

Jako recenzent zadam jeszcze jedno pytanie: czy rodzaj przeciwjonu w zastosowanych solach metali(II) może mieć wpływ na tworzenie metalakoron ?

Podsumowując, Pani Magister jest współautorką dwóch publikacji: nr 1 (str. 147) opublikowanej oraz nr 3 (str.147) przyjętej do druku. Obie prace dotyczą przedmiotu rozprawy doktorskiej a ich łączny IF wynosi 16,525. W obu pracach pani Magister jest

pierwszym autorem. W przygotowaniu jest również kolejna praca z zakresu tematyki pracy doktorskiej (nr 2 str. 147). Ponadto mgr Ostrowska jest współautorką siedmiu innych publikacji, o łącznym współczynniku oddziaływania wynoszącym 19,85. Liczba punktów Ministerialnych (MNiSW) dla cyklu prac wchodzących w skład rozprawy to 80 pkt a całości dorobku to 290,0 pkt. Wyniki badań były również prezentowane na konferencjach tematycznych. Należy podkreślić, że niniejsza rozprawa powstała w ramach projektów NCN Preludium (UMO-2017/25/N/ST5/01347) pt. „Wpływ struktury ligandów hydroksamowych na właściwości termodynamiczne kompleksów metalakoronowych” oraz EU, FP7-People Marie Curie Actions – International Research Staff Exchange Scheme, PIRSES-GA-2013-611488 (2013-2017) „Metallacrowns-based innovative materials and supramolecular devices”.

Cytowane przez Doktorantkę piśmiennictwo naukowe w większości anglojęzyczne zostało starannie dobrane.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zawarte w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. (Dz.U. 2003 r. numer 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) o tytułach i stopniach naukowych i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Małgorzatę Ostrowską do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na wybitny dorobek naukowy, jak również nowatorskie podejście do tematyki badań wnioskuję o wyróżnienie niniejszej rozprawy.

**Z wyrazami szacunku**

**Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz**