

Kielce 31.07.2020

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Karoliny Piasty zatytułowanej **„Wielodonorowe czynniki chelatujące jony Cu(II): specyfika koordynacyjna oraz właściwości fizykochemiczne”**

Praca doktorska Pani mgr Karoliny Piasty została wykonana pod kierunkiem naukowym Pani dr hab. Elżbiety Gumiennej – Konteckiej, Profesora Uniwersytetu Wrocławskiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w Zespole Biologicznej Chemii Nieorganicznej. Pragnę zaznaczyć, że jest to wiodący ośrodek naukowy w Polsce, intensywnie współpracujący z podobnymi placówkami w Europie w zakresie badań w roztworze nad oddziaływaniami biometali z układami biologicznymi. Chciałam jednocześnie nadmienić, że twórcą i długoletnim kierownikiem naukowym Zespołu Badawczego Chemii Bionieorganicznej i Biomedycznej był Pan profesor Henryk Kozłowski. Zatem Doktorantka miała możliwość nabycia wiedzy i doświadczenia eksperymentalnego w tak wysoko cenionej grupie badawczej.

Zagadnienia przedstawione w dysertacji doktorskiej dotyczą problematyki z zakresu tzw. klasycznej, wernerowskiej chemii koordynacyjnej, która to stanowi źródło wręcz nieograniczonej możliwości otrzymywania związków kompleksowych metali oraz obejmuje badania ich struktury i właściwości zarówno w roztworze jak i ciele stałym, jak również wskazuje na możliwości wykorzystania otrzymanych połączeń pod kątem zastosowania praktycznego. Współcześnie związki koordynacyjne metali są stosowane między innymi w przemyśle: jako katalizatory wielu ważnych reakcji, magnetyki molekularne, materiały luminescencyjne, materiały czujnikowe, czy nadprzewodniki wysokotemperaturowe itp. Ponadto wiek XX i XXI w szczególności sposób udowodnił jak niezmiennie istotne znacznie mają związki koordynacyjne metali dla medycyny. Są to tzw. szeroko pojęte chemioterapeutyki stosowane jako leki. Dodatkowo do organizmu człowieka wprowadza się związki kompleksowe metali w celach nie tylko terapeutycznych ale również diagnostycznych.

W świetle powyżej przytoczonych faktów, wśród głównych obszarów zainteresowań współczesnej chemii koordynacyjnej znajdują się problemy związane z poszukiwaniem nowych, **funkcjonalnych** związków koordynacyjnych metali. Kluczowym elementem przy konstruowaniu związku koordynacyjnego z danym jonem metalu jest dobór odpowiedniego liganda o budowie i zawartości grup donorowych stwarzającej możliwości zaspokojenia wymagań stawianych podczas otrzymywania określonych materiałów funkcjonalnych.

Tematyka przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej Pani mgr Karoliny Piasty wpisuje się właśnie w ten obszar badawczy, gdyż **głównym celem recenzowanej pracy było poszukiwanie wielofunkcyjnych związków o możliwych zastosowaniach w medycynie i technologii oraz szczegółowa analiza właściwości koordynacyjnych wybranych ligandów wielodonorowych względem jonów Cu(II)**. Praca dotyczy procesu koordynacji w roztworze wodnym lub wodno-alkoholowym i jest kontynuacją badań realizowanych przez zespół Pani Profesor Elżbiety Gumiennej – Konteckiej. Dodatkowo Autorka dysertacji postuluje, że badania prowadzone w ramach realizacji postawionego w dysertacji celu pracy pozwolą Jej rozwiązać istotne problemy, które zawarła w postaci następujących pytań:

- ✓ Jaka jest stechiometria oraz trwałość termodynamiczna powstających kompleksów Cu(II) z badanymi ligandami?
- ✓ Jaki wpływ na stechiometrię powstających kompleksów oraz proces samoorganizacji ma podstawnik pirazolowy w ligandzie **Hpoap**?
- ✓ Jak geometria i struktura liganda aminometylofosfinowego wpływa na stechiometrię oraz trwałość termodynamiczną powstających kompleksów?
- ✓ Jak zastosowany podstawnik w pierścieniu 1,2,4-triazolowym wpływa na właściwości koordynacyjne liganda?

Z formalnego punktu widzenia rozprawa liczy 142 strony, posiada strukturę typową dla rozpraw opartych na badaniach eksperymentalnych i zawiera następujące rozdziały: obszerny wstęp, cel pracy, część eksperymentalną, wyniki i dyskusję, podsumowanie i wnioski oraz bibliografię. Oprócz tych podstawowych części, w skład rozprawy wchodzi streszczenia pracy w języku polskim i angielskim, wykaz rysunków i tabel, wykaz prac własnych oraz spis wystąpień na konferencjach międzynarodowych.

Ocena merytoryczna pracy

Część literaturowa

Rozdział pod tytułem „Wstęp”, poprzedzony wprowadzeniem, stanowi przegląd literaturowy dokonany pod kątem uzasadnienia celowości prowadzonych badań zawartych w temacie pracy doktorskiej. Obejmuje zwięzłe omówienie homeostazy i toksyczności jonów miedzi w organizmie oraz w podrozdziałach 1.1-1.3 obszerną charakterystykę wybranych wielodonorowych związków organicznych zaliczanych do 3 grup ligandów:

- ✓ wielofunkcyjnych zasad Schiffa
- ✓ kwasów aminometylofosfinowych
- ✓ ligandów triazolowych

Doktorantka, mając na uwadze postawiony do realizacji cel pracy, analizowała związki w poszczególnych grupach pod kątem możliwości zastosowań w medycynie i przemyśle oraz ich właściwości koordynacyjnych w stosunku do różnych jonów metali. Tak wnikliwy przegląd, oparty o 253 pozycje literaturowe dowodzi, że Doktorantka bardzo starannie przygotowała się teoretycznie do wykonania części oryginalnej pracy.

Część doświadczalna

Materiał badawczy w pracy stanowiły ligandy wielodonorowe, które zostały przez Doktorantkę pozyskane z różnych ośrodków w ramach współpracy naukowej z następującymi zespołami badawczymi, przez które ligandy zostały zsyntezowane, a mianowicie:

- (i) **Zespół Prof. Igora O. Fritsky'ego** na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. T. Szewczenki w Kijowie zsyntezował nową zasadę Schiffa oznaczoną skrótem **Hpoap**.
- (ii) **Zespół Prof. Artura Muchy** w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej zsyntezował 3 ligandy (**L¹**, **L²**, **L³**) z grupy niesymetrycznych kwasów bis(aminolokilo)fosfinowych.
- (iii) **Zespół Prof. Dmytro M. Khomenki** na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. T. Szewczenki w Kijowie zsyntezował 6 ligandów z grupy związków triazolopirydynowych (**TrzPy**) różniących się podstawnikami alkilowymi w pozycji 3 pierścienia triazolowego: Me-TrzPy, Et-TrzPy, iPr-TrzPy, tBu-TrzPy, Bn-TrzPy.

Mając na uwadze, że właściwa kompilacja metod badawczych jest niezbędna zarówno do precyzyjnego określenia właściwości kwasowo-zasadowych pozyskanych ligandów jak i analizy równowag kompleksowania zachodzących w badanych roztworach pomiędzy jodem Cu(II), a badanymi ligandami, Doktorantka w pracy eksperymentalnej wykorzystwała następujące metody badawcze: potencjometrię, spektroskopię UV-Vis i EPR oraz spektrometrię mas wraz właściwymi im programami obliczeniowymi.

Wyniki badań uzyskane przy pomocy powyżej wymienionych metod Doktorantka zawarła w rozdziale czwartym zatytułowanym „*Wyniki i dyskusja*”. Jest to obszerna część pracy gdzie w trzech podrozdziałach przedstawiona jest analiza wyników badań uzyskanych w roztworze dla kompleksów miedzi(II) powstałych z udziałem odpowiednich ligandów: i) wielodonorową zasadą Schiffa oznaczoną skrótem **Hpoap**; ii) niesymetrycznymi ligandami bis(aminoalkilofosfinowymi) oraz z iii) ligandami triazolopirydynowymi różniącymi się wielkością i strukturą podstawnika w pierścieniu triazolowym.

Do najważniejszych osiągnięć Doktorantki wynikających z realizacji badań prowadzonych w pracy należy zaliczyć:

- (1) Przedstawienie charakterystyki donorowej badanych ligandów względem jonów wodorowych poprzez określenie miejsc protonacji danego liganda oraz wyznaczenie stałych protonacji w roztworze.
- (2) Określenie przy użyciu metod potencjometrycznych jak i spektroskopowych właściwości koordynacyjnych pozyskanych ligandów względem jonów Cu(II), w tym: i). wyodrębnienie różnych form równowagowych badanych kompleksów istniejących w roztworze w zależności od zakresu pH, ii) wyznaczenie dla układów równowagowych, jony miedzi(II) – ligand, kumulatywnych i następczych stałych trwałości kompleksów, iii) określenie stechiometrii badanych kompleksów na podstawie analizy widm ESI-MS.
- (3) Przedyskutowanie wpływu na trwałość i stechiometrię badanych połączeń kompleksowych miedzi(II) różnych czynników jak np.: struktura cząsteczki liganda,

rodzaj podstawnika występującego w badanym związku, stosunek molowy(Cu : L), pH roztworu.

W mojej ocenie praca doktorska jako całość jest poprawnie zredagowana ale wywiązując się z powierzonego obowiązku recenzenta muszę jednocześnie zaznaczyć, że Doktorantce nie udało się uniknąć pewnych błędów, głównie wynikających z braku precyzji w formułowaniu zdań oraz braku odpowiedzialności, za dobór właściwych słów, które do tego celu mają służyć. Przytoczę poniżej przykładowo kilka nieścisłości zawartych w pracy oraz poproszę Doktorantkę o przedyskutowanie pewnych zagadnień w trakcie obrony pracy doktorskiej. Mając na uwadze, że chemia należy do nauk ścisłych proszę wyjaśnić następujące stwierdzenia:

Strona 11, Akapit zaczynający się od słów: "Podstawową definicję związku kompleksowego stanowi addukt powstający z połączenia dwóch odrębnych cząsteczek...."

Strona 17, „Ferrocenylowe zasady Schiffa przejawiają właściwości antyoksydacyjne wobec DNA” (czy zatem DNA należy traktować jako biologiczny oksydant ?)

„Pochodne tiadiazolu i ich kompleksy z jonami Mo(IV) wykazują działanie insektobójcze w stosunku skośnika bawełnianego”

Strona 20, „W konsekwencji, właściwy dobór paramagnetycznego centrum metalicznego do wnęki koordynacyjnej liganda urósł do interesującego zagadnienia magnetycznego” - jakiego?

Strona 34, Dlaczego Autorka zaznacza we wstępnym zdaniu, że „Ligandy 1,2,4- triazolowe tworzą związki koordynacyjne z jonami metali o dużej różnorodności, a następnie przytacza przykłady kompleksów ale z pochodnymi 1,2,3-triazolu?

Strona 40, Dlaczego Rozdział 1.4.2. został zatytułowany: „Właściwości magnetyczne miedzi”, a omawiane są w nim, w bardzo dużym skrócie, właściwości magnetyczne związków koordynacyjnych miedzi(II).

Strona 44, Dlaczego rozdział 3.1. został zatytułowany: „Synteza ligandów”, a zawiera informację na temat skąd zostały pozyskane ligandy i ich wzory strukturalne.

Strona 44, Proszę wyjaśnić dlaczego ligand oznaczony skrótem Hpoap ma przypisaną inną nazwę systematyczną w publikacji (*Polyhedron* 137 (2017) 60-71), a inną w pracy doktorskiej, przy czym muszę zaznaczyć, że nie w pełni prawidłową.

Strona 51, Jaka jest różnica pomiędzy używaną często w pracy nazwą pirydyl a pirydyna i jakiej nazwy należy użyć poprawnie przy określeniu pierścienia, a jakiej przy określeniu podstawnika? Błędy nomenklaturowe z tym związane wymagają korekty w kilku miejscach tekstu, np.: str.34,42, 51,52

Strona 78, Tabela 21 została zatytułowana” Wartości stałych protonacji ligandów bis(aminoalkilo)fosfonowych”, a zawiera ligandy triazolopirydynowe.

Dodatkowo:

- należy zauważyć, że prawidłowa nazwa to Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej, a nie Wydział Chemii (str. 44)
- wygaszanie raczej niż wygłuszanie widm EPR kompleksów dimerycznych Cu(II) (str. 57)
- mostek zawierający ugrupowanie diazynowe, niż mostek diazinowy (str. 21).

Jednocześnie pragnę zaznaczyć, że powyższe uwagi nie umniejszają ogólnej wartości pracy.

Zagadnienia do przedyskutowania podczas obrony:

1. Na ile opublikowane badania w stanie stałym dotyczące tych samych ligandów z jonami miedzi były pomocne przy poszukiwaniu przez Panią odpowiedzi na postawione w celu pracy pytania, które odnoszą się do procesu koordynacji w roztworze? Proszę pokazać i przedyskutować na wybranych przez Panią przykładach różnice i podobieństwa w strukturze kompleksów z tym samym ligandem w roztworze i stanie stałym.
2. Realizacja pracy doktorskiej musi się zamknąć w określonych ramach czasowych, dlatego dobrze jest widziane w dysertacji, aby Doktorantka podsumowując swoją pracę zarysowała perspektywy badawcze obejmujące kolejne etapy badań naukowych, co świadczy o umiejętności dostrzeżenia konieczności przeprowadzenia np. badań uzupełniających lub aplikacyjnych celem pełnego wykorzystania potencjału badanych związków. W prezentowanej pracy tego zabrakło, dlatego proszę o przedstawienie powyższego zagadnienia podczas obrony.

Podsumowując moją ocenę rozprawy doktorskiej Pani mgr Karoliny Piasty chciałabym podkreślić dobry poziom merytoryczny przeprowadzonych badań oraz fakt, że wyniki badań recenzowanej pracy doktorskiej zostały już wstępnie ocenione pozytywnie gdyż zostały opublikowane w trzech artykułach oryginalnych w czasopismach z bazy JCR: *Polyhedron*, *New Journal of Chemistry* (gdzie Doktorantka jest pierwszym współautorem) oraz *Inorganica Chimica Acta*. Ponadto Pani Karolina Piasta jest również współautorem 4 innych prac naukowych oraz zaprezentowała wyniki badań na 5 konferencjach międzynarodowych. Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska potwierdza wiedzę oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych przez Panią mgr Karolinę Piastę, zatem spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w art.13 *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi poprawkami*. Wnoszę więc o dopuszczenie Pani mgr Karoliny Piasty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

