

Jacek Waluk

Instytut Chemii Fizycznej PAN

Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa

Warszawa, 11.12.2021

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Kseni Szmigiel-Bakalarz

Rozprawa doktorska Pani Kseni Szmigiel-Bakalarz, zatytułowana *Syntezy, struktury, widma oscylacyjne i obliczenia metodami DFT nowych kompleksów metali z N, O-donorowymi ligandami na bazie indolu i 7-azaindolu* wykonana została na Wydziale Nauk Ścisłych, Przyrodniczych i Technicznych Instytutu Chemii na Uniwersytecie Humanistyczno-Przyrodniczym im. Jana Długosza w Częstochowie. Promotorem była profesor UJD, dr hab. Barbara Morzyk-Ociepa, ekspert w zakresie chemii koordynacyjnej i spektroskopii oscylacyjnej.

W swojej rozprawie doktorantka formułuje aż sześć szczegółowych celów pracy: (1) otrzymanie monokryształów ligandów - 7-azaindolu podstawionego w pozycji 3 grupą aldehydową lub karboksylową; (2) interpretacja widm oscylacyjnych powyższych związków; (3) otrzymanie związków kompleksowych ligandów z wybranymi jonami metali; (4) opis oddziaływań międzycząsteczkowych w badanych kryształach; (5) podanie charakterystyki strukturalnej i oscylacyjnej otrzymanych związków, i wreszcie (6) zbadanie aktywności biologicznej ligandów i ich kompleksów. O ile pierwsze pięć wyżej wymienionych punktów to zadania typowe dla badań podstawowych, ostatni z nich ma potencjał aplikacyjny, z uwagi na możliwość weryfikacji tezy o wpływie kompleksowania oraz, w szczególności, rodzaju podstawnika na aktywność antyproliferacyjną - przeciwgrzybiczną i antynowotworową.

Realizacja powyżej wymienionych zamierzeń wymagała połączenia rozmaitych metodologii, zarówno eksperymentalnych (krytalizacja, preparatyka związków

kompleksowych, rentgenografia, badania aktywności biologicznej), jak i teoretycznych (optymalizacja geometrii i symulacja widm w podczerwieni oraz widm Ramana, a następnie analiza drgań normalnych przy użyciu specjalistycznego oprogramowania). Doktorantka wykonała imponującą pracę, otrzymując kryształy dwóch ligandów oraz dziesięć nowych związków kompleksowych, zawierających platynę, miedź, pallad, sód, kadm i kobalt. Strukturę krystalograficzną udało się otrzymać dla sześciu kompleksów, ale widma oscylacyjne zarejestrowano również w pozostałych przypadkach, a w ich analizie wykorzystano dane dla podobnych struktur.

Najważniejsze rezultaty powyższych badań to (i) opis struktur geometrycznych kryształów; (ii) podanie szczegółowych charakterystyk oscylacyjnych wszystkich badanych związków; (iii) dyskusja stabilizującej roli międzycząsteczkowych wiązań wodorowych w strukturach krystalicznych.

Osobną część pracy stanowiły badania *in vitro* aktywności przeciwrzybiczej kompleksu kobaltu oraz aktywności antyproliferacyjnej wobec ludzkich komórek nowotworowych, w których zastosowano związki kompleksowe zawierające Pt(II) i Pd(II). Za bardzo ciekawy wynik należy uznać obserwację dużej aktywności antyproliferacyjnej związku *trans*-[PtCl₂(7AI3CAH)₂] wobec komórek nowotworowych. Aktywność ta jest podobna jak w przypadku stosowanej obecnie w chemoterapii cisplatyny, a jednocześnie nowy związek wykazuje ośmiokrotnie niższą toksyczność wobec normalnych komórek.

Z kolei za ważny rezultat badań aktywności przeciwrzybiczej można uznać wykazanie dużej aktywności związku [Co(I3CAH)₂(H₂O)]_n wobec szczepu *Candida albicans* (bielnika białego) – drożdżaka wywołującego grzybicę. Warto podkreślić, że sam ligand jest nieaktywny.

Rozprawa doktorska Pani Szmigiel-Bakalarz ma charakter tradycyjny. Jest bardzo obszerna (231 stron), zawiera 61 rysunków i 43 tabele. Wstęp, przegląd literaturowy, tezy i cele pracy opisano w sumie na 14 stronach, po których następuje siedmiostronicowa część eksperymentalna. Najważniejsza i najobszerniejsza (128 stron) część rozprawy to rozdział poświęcony wynikom badań i ich dyskusji. Po podsumowaniu, wnioskach końcowych i liczącej 205 pozycji bibliografii, autorka umieściła suplement do pracy. Oprócz uzupełniających rysunków i tabel znajdujemy w nim informację o dorobku naukowym doktorantki. A jest on niemały: 11 publikacji (osiem z nich zawiera wyniki przedstawione w rozprawie), patent oraz zgłoszenie patentowe, 11 komunikatów ustnych, oraz cztery nagrody – każda z nich za wynalazek polegający na zastosowaniu związków kompleksowych w terapii antynowotworowej i zastosowaniu przeciwgrzybicznym.

Nie mam zasadniczych zastrzeżeń co do opisu i interpretacji uzyskanych przez doktorantkę wyników. Podczas lektury pracy nasunęły mi się natomiast pewne uwagi, komentarze i sugestie. Przedstawiam je poniżej.

1. Porównanie eksperymentalnych widm ramanowskich z wynikami obliczeń wymaga przynajmniej dwóch korekcji: (i) uwzględniającej liczbę falową odpowiadającą długości fali lasera wzbudzającego oraz obliczonych częstości drgań; (ii) korekcji temperaturowej, ważnej dla drgań niskiej częstości. Wydaje mi się, że w rozprawie stosowano tylko pierwszą z tych procedur, ponieważ autorka powołuje się na pracę Michalskiej i Wysokińskiego z *Chem. Phys. Lett.* (2005), w której przyjęto, że czynnik temperaturowy wynosi 1. Ponadto, w podpisach do niektórych tabel figuruje intensywności ramanowskie bez podania jednostek, a w innych

znajdujemy zarówno intensywności, jak i aktywności ramanowskie (te ostatnie z jednostkami). Nie jest jasne, co oznaczają bezwymiarowe intensywności ramanowskie.

2. Autorka konsekwentnie używa greckiego ν dla oznaczenia liczby falowej. Symbolem rekomendowanym przez IUPAC i powszechnie używanym jest $\tilde{\nu}$.

3. Kilukrotnie spotykamy w pracy twierdzenie, że duża przerwa energetyczna HOMO- LUMO oznacza dużą stabilność cząsteczki. Moim zdaniem jest to, w ogólnym przypadku, bardzo wątpliwe. Chętnie podyskutuję na ten temat na obronie.

4. Przy ocenie wartości obliczonych parametrów geometrycznych porównanie z doświadczeniem stosowane jest z pominięciem pewnych długości wiązań i kątów. Warto byłoby jednak wspomnieć, o ile pogarsza się zgodność przy uwzględnieniu wszystkich wartości, a następnie przedyskutować przyczyny gorszej zgodności (bo rozumiem, że dlatego właśnie pewne wartości zostały pominięte).

5. Argumentacja na stronie 96 przywołująca efekty kinetyczne i termodynamiczne, a także tworzenie wiązań wodorowych jako przyczyn powstania formy obliczonej jako mniej stabilna jest dosyć niejasna. Chodzi chyba o konkurencję między kinetyką a termodynamiką, a nie o ich współdziałanie?

6. Przy opisie większej stabilności izomeru *trans*-[PdCl₂(7Al3CAH)₂] w stosunku do formy *cis* (obliczona różnica wynosi prawie 12 kcal/mol) zabrakło mi dyskusji na temat wyjaśnienia tego

wyniku. Tłumaczenie poprzez znikomą różnicę (0.02 eV) w przerwie energetycznej HOMO-LUMO jest bardzo niejasne.

7. Sądzę, że rozprawa zyskałaby jeszcze bardziej na wartości, jeśli pewne charakterystyki spektralne otrzymane dla kryształów zostałyby porównane z danymi dla monomerów, np. w roztworze. Chodzi tu zwłaszcza o drgania angażujące wiązanie wodorowe, czy wiązanie metal-ligand. Tego rodzaju niedosyt odczuwałem także czytając dyskusję poświęconą monomerowi i trimerowi cząsteczki 7Al3CAH. Trochę dziwi pominięcie w obliczeniach dimeru, których od ponad pół wieku jest obiektem zainteresowania wielu badaczy analizujących międzycząsteczkowe wiązania wodorowe oraz procesy fotoindukowanego przenoszenia protonu.

Część redakcyjną rozprawy oceniam bardzo dobrze. W tak obszernym tekście znalazłem tylko kilka nieistotnych pomyłek. Odnotowuję je poniżej z obowiązku recenzenta.

- str. 34: niepotrzebny przecinek przed „krystalizuje”

- str. 38: „orbitaliami”

- str. 69: brak przecinka przed „jak pokazano”

- str. 151: „o czym dowodzą”

- str. 152: „różnica...są podobne”

Podsumowując: jestem przekonany, że rozprawa doktorska Pani mgr inż. Szmigiel-Bakalarz spełnia ustawowe i zwyczajowe wymogi stawiane doktorantom (ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o zmianie ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach

naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw (Dz.U. 2011 nr 84 poz. 455)). Wnoszę o dopuszczenie Pani mgr inż. Szmigiel-Bakalarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jacek Waluk

