

Wydział Chemii
Zespół Obrazowania Ramanowskiego
www2.chemia.uj.edu.pl/zor/



Prof. dr hab. Małgorzata Barańska
ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków
tel. +48 12 686 2389

Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków
Grupa Spektroskopii Ramanowskiej
<http://www.jcet.eu/>

Kraków, 09 stycznia 2022

Recenzja pracy doktorskiej

Syntezy, struktury, widma oscylacyjne i obliczenia metodami DFT nowych kompleksów metali z N, O-donorowymi ligandami na bazie indolu i 7-azaindolu

wykonanej przez Panią Ksenię Szmigiel-Bakalarz

Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy im. Jana Długosza w Częstochowie, Wydział Nauk Ścisłych, Przyrodniczych i Technicznych, Instytut Chemii

Promotor pracy: Dr hab. Barbara Morzyk-Ociepa, prof. UJD

INFORMACJE O DOKTORANTCE - DOROBK NAUKOWY

Pani Ksenia Szmigiel-Bakalarz uzyskała tytuł magistra w roku 2014 na Politechnice Wrocławskiej, na Wydziale Chemicznym. Od 2015 roku studiuje na studiach stacjonarnych III stopnia, na Wydziale Nauk Ścisłych, Przyrodniczych i Technicznych, na Uniwersytecie Humanistyczno-Przyrodniczy im. Jana Długosza w Częstochowie. Według uzyskanych przeze mnie informacji Pani Szmigiel-Bakalarz nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora w innej jednostce, nie była nigdzie zatrudniona. Odbывała jedynie praktyki w ramach studiów podyplomowych.

Recenzowana praca zawiera Suplement, w którym znajdują się informacje o dorobku naukowym Doktorantki (rozdział 8.1.). Wynika z niego, że jest ona współautorem 11-tu publikacji opublikowanych latach 2016-2021, z czego 8 (2016-2020) związanych jest bezpośrednio z rozprawą doktorską. Pani Szmigiel-Bakalarz jest w nich pierwszym lub drugim autorem zaraz po swej Promotorce. Wszystkie prace opublikowano w dobrych, uznanych międzynarodowo czasopismach z listy JCR. Ponadto efektem pracy jest patent (*Nowe kompleksy platyny (II) i palladu (II) oraz ich zastosowania medyczne*) oraz zgłoszenie

Npizygd 13.01.2022 S

patentowe (*Związek kompleksowy kobaltu (II) oraz jego zastosowanie*). Dorobek naukowy Doktorantki uzupełnia długa lista komunikatów ustnych i posterów prezentowanych na konferencjach w Polsce. Podkreślić należy też 4 prestiżowe nagrody przyznane za wynalazek, który stał się przedmiotem uzyskanego patentu.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy stanowiącej podstawę ubiegania się w postępowaniu o nadanie stopnia doktora brzmi *Syntezy, struktury, widma oscylacyjne i obliczenia metodami DFT nowych kompleksów metali z N, O-donorowymi ligandami na bazie indolu i 7-azaindolu*.

Praca ma format A4 i liczy 231 stron. Pierwszy rozdział to *Wstęp*, po którym następuje *Przegląd literaturowy, Tezy i cele pracy, Część eksperymentalna, Wyniki i dyskusja, Podsumowanie i wnioski końcowe, Bibliografia i Suplement* - w sumie 8 rozdziałów. Na końcu zamieszczono *Wykaz rysunków* i *Wykaz tabel*. Jest to układ klasyczny, a praca sumarycznie jest dość obszerna.

Przechodząc do poszczególnych rozdziałów należy stwierdzić, że wstęp literaturowy jest dość krótki (strony 4-13) i ogranicza się głównie do omówienia badanych związków. Praca w dużej mierze jest obliczeniowa, wydaje się więc, że opis stosowanych metod mógł również znaleźć tu miejsce.

W pracy sformułowano 2-ie tezy i 6 celów. To pierwsze jest warte wyróżnienia, bo nie jest powszechne by praca zawierała hipotezy badawcze, często Doktoranci ograniczają się do przedstawienia tylko celu swej pracy. Muszę jednak dodać, że tezy mogłyby być bardziej doprecyzowane, bo przedstawiano je na dość dużym poziomie ogólności. Teza pierwsza głosi, że badania dostarczą dowodów o działaniu badanych związków. **O jakim działaniu mowa?** Teza druga mówi, że rodzaj podstawnika powoduje wzrost aktywności antyproliferacyjnej badanych związków kompleksowych. **Może lepiej byłoby napisać, że rodzaj podstawnika ma wpływ na aktywność antyproliferecyjną, a jeśli każdy podstawnik powoduje ten wzrost to nie ma potrzeby odnosić się do rodzaju.** Jasno przedstawiono cele pracy, które odnoszą się do syntezy, pomiaru i analizy widm badanych związków, tj. N,O-donorowych ligandów pochodnych indolu (5MeOI2CAH2 i I3CAH2) i 7-azaindolu (7AI3CAH2 i 7AI3CAH) oraz ich związków kompleksowych. Szczególnie

ważny wydaje się cel ostatni tj. zbadanie wpływu kompleksowania i budowy liganda na aktywność biologiczną badanych związków wykorzystując do tego testy biologiczne.

Część eksperymentalna opisuje przeprowadzone syntezy, pomiary i obliczenia. Pomiary wykonano wykorzystując techniki spektroskopii oscylacyjnej, zaś obliczenia oparto na metodach DFT. Krystalizacja związków w niektórych przypadkach trwała aż 6 miesięcy.

Czy wynikało to z wcześniejszych doświadczeń czy też pozostawiono związki oczekując, że kiedyś wykrystalizują? Czy obliczenia i pomiary Doktorantka prowadziła samodzielnie? Proszę o wyjaśnienie na czym polega test SRB (str.19).

Ile powtórzeń eksperymentów biologicznych wykonano?

Nie mam uwag do zasadniczej części pracy tj. *Wyników i dyskusji*. To rzetelne kompendium wiedzy na temat profilu spektralnego i struktury krystalicznej badanych związków, opatrzone widmami i tabelami drgań charakterystycznych odpowiednio przypisanymi na podstawie przeprowadzonych obliczeń, które jak wiadomo mają pewne ograniczenia.

Najważniejsze wydają mi się wnioski dotyczące aktywności biologicznej nowych związków. Po pierwsze związki kompleksowe wykazywały wzrost aktywności w stosunku do wolnych ligandów. Po drugie, wprowadzenie grupy karboksylowej (jak również aldehydowej) w pozycję trzy 7-azaindolu powodowało wzrost aktywności antyproliferacyjnej badanego związku kompleksowego w porównaniu do kompleksu pozbawionego tego podstawnika. Obiecująca jest selektywna aktywność związku kompleksowego *trans*-[PtCl₂(7AI3CAH)₂] i stosunkowo niska cytotoksyczność wobec komórek prawidłowych, co może służyć jako model do opracowywania nowych kandydatów na leki przeciwnowotworowe. Próba wyjaśnienia, dlaczego związek ten wykazuje niższą toksyczność jest cenna i zapewne wymaga dalszych badań. **Czy**

Doktorantka planuje takie badania?

Praca napisana jest poprawnym językiem, choć czasem pojawiają się nieprecyzyjne określenia, np. *pasma są spowodowane drganiami zginającymi poza płaszczyznowymi atomu H1* (str. 34); *pasma powstające w wyniku drgań pierścienia...* (str. 34). Nie umniejsza to jednak wysokiej wartości tej pracy.

Na str. 31 dyskutowany jest prawdopodobny rezonans Fermiego (RF) i przykładowo pokazano kilka wyjaśnień tego zjawiska sumując różne drgania, ale nie ma tam dyskusji na temat symetrii sumowanych drgań. **Czy Doktorantka może skomentować, czy**

rozpatrując RF brała pod uwagę zarówno energie jak i symetrie poszczególnych drgań?

Jak już wspomniałam, na podkreślenie zasługuje aktywność antyproliferacyjna *in vitro* związków kompleksowych 7AI3CAH i 7AI3CAH₂ z jonami Pt(II) i Pd(II) oraz ich selektywne działanie, mowa też o mniejszej cytotoksyczności w stosunku do prawidłowych komórek, w porównaniu z cis-platyną. **Czy Doktorantka mogłaby skomentować aktywność tych kompleksów w porównaniu z innymi cytostatykami?**

Bibliografia obejmuje ponad 200 pozycji i w zakresie dyskutowanym w pracy jest dobrze dobrana, choć jak już wspomniano, wstęp literaturowy mógłby być szerszy i obejmować zagadnienia związane też ze stosowaną metodyką, a także mechanizmem działania cytostatyków.

PODSUMOWANIE

Powyższe moje uwagi mają charakter dociekliwości i przyjaznego wskazania jak można poszerzyć prowadzone badania. Przedstawioną do recenzji pracę oceniam wysoko, Doktorantka nie tylko przeprowadziła syntezę i analizę strukturalną nowych związków kompleksowych N,O-donorowych ligandów na bazie indolu i 7-azaindolu z wybranymi jonami metali, ale też przeprowadziła badania ich aktywności biologicznej. Wśród badanych związków znalazła takie, które mają dobrze rokujące właściwości w kontekście terapii nowotworowej.

Mogę stwierdzić, że oceniana rozprawa spełnia kryterium nowości naukowej i stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorantka wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie, którą reprezentuje oraz posiada umiejętność prowadzenia badań naukowych.

Należy dodać, że problemy poruszane w pracy są ważne dla chemii koordynacyjnej, bionieorganicznej, spektroskopii oscylacyjnej oraz potencjalnie dla chemii medycznej. Przeprowadzono starannie analizę spektroskopową pochodnych indolu i 7-azaindolu z wybranymi jonami, która może być przydatna przy planowaniu kolejnych aktywnych biologicznie kompleksów.

Podsumowując, złożona rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w *Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki z 14 marca 2003 (Dz.U. z 2017 r. poz.1789 z późn. Zmianami) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz.1669)* i wnoszę o dopuszczenie Pani Kseni Szmigiel-Bakalarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na znaczenie naukowe i aplikacyjne uzyskanych wyników wnioskuję do Rady ds. Nadawania Stopni Naukowych i Stopni w Zakresie Sztuki Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego im. Jana Długosza w Częstochowie o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani Kseni Szmigiel-Bakalarz. Dorobek naukowy Doktorantki jest imponujący, obejmuje 11 publikacji (8 z zakresu doktoratu) i patent. Paten został doceniony 4 nagrodami-medalami na kilku międzynarodowych targach wynalazków. Doktorantka jest pierwszym lub drugim autorem w tych pracach. Badania były finansowane z kilku grantów (NAWA PROM, ERASMUS+, grantu obliczeniowego oraz dotacji na badania naukowe). Ponadto Doktorantka odbyła staże zagraniczne na Uniwersytecie w Lipsku. Ten bogaty dorobek publikacyjny świadczy o dużym zaangażowaniu Pani Kseni Szmigiel-Bakalarz, pracowitości i efektywności, oraz wysokiej randze prowadzonych badań i ich oddziaływaniu na światową naukę.

Z poważaniem,

K. Baran'ska

