

Jacek Waluk
Instytut Chemii Fizycznej PAN
Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa

Warszawa, 11.8.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Dysz

Praca doktorska Pani Karoliny Dysz, zatytułowana *Syntezy, struktury, widma oscylacyjne i obliczenia metodami DFT kompleksów halogenopochodnych 7-azaindołu z jonami Pd(II) i Pt(II)* wykonana została na Wydziale Nauk Ścisłych, Przyrodniczych i Technicznych Instytutu Chemii na Uniwersytecie Humanistyczno-Przyrodniczym im. Jana Długosza w Częstochowie. Promotorem była dr hab. Barbara Morzyk-Ociepa, profesor UJD.

Cząsteczka 7-azaindołu wzbudza zainteresowanie od końca lat 60-tych ubiegłego wieku jako modelowy układ służący badaniu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych oraz mechanizmów tautomerii w dimerach i kompleksach z wodą lub alkoholami. Ale jest to też ważny, jedno- lub dwudonorowy ligand, który może wiązać atomy metalu na różne sposoby. Kompleksy 7-azaindołu i jego pochodnych z platyną lub palladem mogą znaleźć zastosowanie w medycynie – jako alternatywa powszechnie stosowanej cisplatyny i jej analogów - ze względu na ich działanie przeciwnowotworowe. Wykazano, że aktywność antyproliferacyjna takich związków silnie zależy od rodzaju i położenia podstawnika. Oczywiście jest więc dążenie do zrozumienia relacji pomiędzy strukturą ligandu a jego działaniem terapeutycznym.

Praca Pani mgr Dysz dobrze pasuje do wymienionego powyżej obszaru badań. Głównym celem rozprawy było wykazanie, że pochodne halogenowe 7-azaindołu tworzą, w reakcji z K_2PdCl_4 lub K_2PtCl_4 różnego typu kompleksy - *trans* w przypadku palladu, natomiast *cis* w przypadku platyny. Narzędziem do zweryfikowania tej tezy była spektroskopia oscylacyjna - zarówno absorpcja w podczerwieni jak i rozpraszanie ramanowskie – wsparte obliczeniami

Npiguła 03.09.2022 vS

kwantowo-chemicznymi. Wstępem do powyższych badań było otrzymanie monokryształów ligandów i ich charakterystyka dyfraktometryczna, a następnie synteza związków kompleksowych i badanie ich struktury krystalicznej. Ważną częścią pracy stało się też określenie aktywności proliferacyjnej wybranych związków.

Rozprawa doktorska Pani mgr Dysz liczy 179 stron, zawiera 45 rysunków i 28 tabel. Po krótkim (3 strony) wstępie następuje przegląd literaturowy. Tezy i cele pracy opisano w Rozdziale 3, po którym następuje część eksperymentalna. Rozdział 5, przedstawiający wyniki i dyskusję, jest bardzo obszerny – liczy 125 stron. Podsumowanie i wnioski końcowe zawarto w rozdziale 6. Rozdział 7 to zawierająca 165 pozycji bibliografia. Jako suplement do pracy Autorka umieściła wykaz swojego dorobku naukowego. Mam tu pewien kłopot, ponieważ w tekście wspomniano, że „Wyniki zawarte w niniejsze (*jak w oryginale*) rozprawie zostały opublikowane w sześciu publikacjach”, po czym następuje licząca siedem pozycji lista: „Publikacje związane z realizowaną pracą dokorską”. Dochodzi do tego pozostały dorobek publikacyjny (8 artykułów), jeden patent, oraz 10 prezentacji posterowych. Jest to niewątpliwie znaczny dorobek na tym etapie kariery naukowej.

Najważniejsze, moim zdaniem, osiągnięcie pracy to wykazanie odmiennej struktury kompleksów pochodnych 7-azaindolu z palladem i platyną (choć mam pewne uwagi krytyczne dotyczące tego zagadnienia, patrz poniżej). Na uwagę zasługuje podanie oscylacyjnych charakterystyk spektralnych kilkunastu związków oraz określenie struktury krystalicznej kilku ligandów i kompleksów. Warto też wspomnieć o zbadaniu aktywności antyproliferacyjnej kompleksu 3Br4Cl7AIH z platyną: okazał się on bardziej aktywny niż cisplatyna w przypadku

kilku ludzkich linii komórek nowotworowych, lecz niestety również bardziej toksyczny dla zdrowych komórek.

Mam kilka uwag krytycznych dotyczących głównego wątku pracy, to jest wykazania odmiennej struktury kompleksów platyny i palladu.

1. Często przywoływana przez Autorkę zgodność widm eksperymentalnych i symulowanych byłaby silnym argumentem na rzecz postulowanej struktury tylko wtedy, gdyby zamieszczono obok siebie symulowane widma zarówno form *trans* jak i *cis*, a następnie pokazano istotne różnice między nimi.

2. Chętnie podyskutuję na obronie o regule wzajemnego wykluczania. Zgodnie z nią, w przypadku kompleksów *trans* powinno obserwować się mniejszą liczbę pasm, zarówno w widmach IR, jak i Ramana. Tymczasem porównanie widm kompleksów Pt i Pd zawierających ten sam ligand nie prowadzi do takiego wniosku: eksperymentalne widma kompleksów Pd zawierają w przybliżeniu taką samą, a czasem nawet większą liczbę pasm.

3. Wydaje mi się, że kluczowe dla poprawnego przypisania struktury jest przeanalizowanie drgań rozciągających i zginających Me-Cl, ponieważ tutaj spodziewałbym się największych różnic pomiędzy formami *cis* i *trans*. Oczywiście konieczne jest tutaj poprawne przypisanie pasm. Nie twierdzę, że jest ono niepoprawne, ale dziwi mnie, że nie wspomniano w pracy o możliwych efektach izotopowych. Jak rozumiem, Autorka brała pod uwagę, zarówno w obliczeniach, jak i w analizie danych eksperymentalnych tylko izotop ^{35}Cl . A tymczasem, w przypadku, kiedy przy atomie metalu znajdują się dwa atomy chloru, populacje form $^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$ i

$^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ powinny być porównywalne, a pasma im odpowiadające przesunięte o kilka do kilkunastu cm^{-1} względem siebie.

4. Widma oscylacyjne mierzone były dla mikrokrystalicznych proszków, w związku z czym spodziewać się można dodatkowych pasm związanych z drganiami sieci krystalicznej. Zabrakło mi w pracy porównania z widmami kompleksów w roztworze, w warunkach, w których ten efekt byłby wyeliminowany. Dla jednego z kompleksów przedstawiono wprawdzie widmo w roztworze DMSO (Rys. 44 i 45), ale w innym kompleksie, a w dodatku przedstawione jako transmitancja, a nie absorbancja. Poza tym, stosując różne rozpuszczalniki można by zbadać efekt międzycząsteczkowego wiązania wodorowego.

5. Powyższy punkt prowadzi do zasadniczego pytania, które wymaga dogłębnej dyskusji, jakiej, moim zdaniem, w pracy brakuje. Dlaczego obliczenia przewidują zarówno dla platyny, jak i palladu, niższą energię form *trans*, a tymczasem eksperyment dla platyny sugeruje większą stabilność izomeru *cis*? Autorka wspomina na str. 109, że w izolowanym dimerze *cis* nie występują wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe, ale nie rozwija tego tematu odnośnie sytuacji w kryształach. A przecież można by szukać wytłumaczenia różnic w zachowaniu kompleksów Pt i Pd poprzez różnice w sile międzycząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy kompleksem a DMF. Czy nie dałoby się policzyć takich układów? Na str. 42 Autorka pisze: „W obliczeniach dla dimerów uwzględniono oddziaływania międzycząsteczkowe, które ujawniły badania krystalograficzne”. Jak rozumieć to zdanie? I wreszcie, czy możliwe jest, że otrzymanie *cis*-kompleksów wiąże się ze stabilnością kinetyczną, a nie termodynamiczną?

6. Pierwsza z tez pracy (str.20) postulująca, że związki kompleksowe z Pd tworzą struktury *trans*, a z platyną – formy *cis*, powstała, jak pisze Autorka, „W świetle przeprowadzonego przeglądu literaturowego”. W rozdziale 2.3, referującym dotychczasowy stan badań nad strukturami krystalicznymi, wspomina się jedynie dwóch kompleksach z jonami Pt(II). Na jakiej podstawie postawiono więc tezę dotyczącą kompleksów palladu?

Inne, mniejszego kalibru uwagi:

7. Na rys. 1 błędnie przedstawiono pozycje atomów Cl i Br dla związku $3\text{Br}4\text{Cl}7\text{AlH}$
8. Str. 70-71: W opisie zmian długości wiązań po podstawieniu atomem fluorowca, podano jako przykład wzrost o 0.007 \AA i spadek o 0.002 \AA . Tego rodzaju różnice są zaniedbywalnie małe i mogą się zmienić np., gdy użyjemy nieco innej geometrii struktury wyjściowej, innej wersji programu, a nawet innego komputera.
9. Str.78: „Dla izomeru *trans*- $[\text{Pd}-\text{Cl}_2(3\text{Br}7\text{AlH})_2]$ nie zdołano zmierzyć widma Ramana.” Jak to wyjaśnić?
10. Miło mi było zobaczyć w bibliografii pięć prac z naszego zespołu. Mam jednak wrażenie, że odnośniki dotyczące tautomerii w 7-azaindolu wybrane zostały dość przypadkowo (może poza pozycją nr 40).

Redakcja rozprawy jest poprawna, pomyłki rzadkie i nieistotne. Z obowiązku recenzenta przytaczam je poniżej:

- str. 12: niepotrzebny przecinek: „związki, o wzorze”
- str. 28: „zachamowania prolieracji ”
- str. 42: „Podobny interakcje”

- str. 64: „Opis tych drgań jest analogiczna”
- str. 78: „Objaśnienie jak na tabeli”
- str. 100: „pasm...przypisano”
- str. 103: „Kąty presudo”
- str. 158, odn. 5: „Klaudia Szewczyk”
- str. 162, odn. 82: „Pietrtraszkiewicz” >> Pietraszkiwicz

Podsumowując: pomimo pewnych uwag krytycznych, uważam, że rozprawa doktorska Pani mgr Karoliny Dysz spełnia ustawowe i zwyczajowe wymogi stawiane doktorantom. Wnoszę o dopuszczenie Pani mgr Karoliny Dysz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jacek Waluk

