



Wrocław 31.08.2023

Prof. Dr hab. Anna M. Trzeciak

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Jasińskiej pt. *Synteza i badanie trwałości kompleksów wanadu z ligandami organicznymi posiadającymi donorowy atom azotu.*

Mgr Anna Jasińska przedstawiła rozprawę doktorską zrealizowaną na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Zakładzie Chemii Nieorganicznej, promotorem rozprawy i opiekunem naukowym był prof. dr hab. Janusz Szklarzewicz. Temat podjęty przez Doktorantkę jest częścią większego projektu badawczego POIG skierowanego na poszukiwanie farmaceutyków do leczenia cukrzycy na bazie kompleksów wanadu. Zadanie badawcze postawione przed mgr A. Jasińską obejmowało syntezę kompleksów wanadu na różnych stopniach utlenienia z ligandami typu zasad Schiffa, ich charakterystykę strukturalną i zbadanie trwałości w roztworach o różnej kwasowości. Ta ostatnia część miała bezpośredni związek z potencjalnymi aplikacjami medycznymi, ponieważ oczekiwano, że związki będą trwałe zarówno w roztworach obojętnych o pH=7, czyli w środowisku zbliżonym do panującego w jamie ustnej, jak i w kwaśnym (pH=2) symulującym warunki w żołądku człowieka. Tak określona problematyka mieści się z zakresie chemii koordynacyjnej, w której specjalizuje się promotor rozprawy i kierowany przez niego Zespół.

Rozprawa doktorska mgr A. Jasińskiej ma 149 stron i rozpoczyna się krótkim wprowadzeniem i streszczeniem, natomiast zasadnicza część rozprawy jest podzielona na trzy główne rozdziały, zatytułowane odpowiednio część teoretyczna, część eksperymentalna oraz wyniki i dyskusja. Pracę zamyka spis literatury obejmujący 82 pozycje, w tym dwie publikacje ze współautorskim udziałem Doktorantki.

Leczenie cukrzycy jest współcześnie poważnym wyzwaniem ze względu na rosnącą niestety liczbę osób dotkniętych tą chorobą. Z drugiej strony wiedza na temat mechanizmów powodujących cukrzycę stale się poszerza, co stwarza nowe możliwości dobrania odpowiednich i skutecznych leków, wśród których mogą znaleźć się także związki zawierające metale przejściowe. Doktorantka jest dobrze zorientowana w tych zagadnieniach, na co wskazuje lektura części teoretycznej rozprawy zawartej na 25 stronach i przygotowanej na podstawie 72 publikacji, z których ponad połowa ukazała się w ciągu ostatnich 10 lat. W tej części mgr A. Jasińska jasno przedstawiła argumenty, które przemawiają za wyborem wanadu jako potencjalnego składnika farmaceutyków przeciw cukrzycowych. Wanad wchodzi w skład niektórych enzymów, nie jest toksyczny i podawany w kontrolowanych dawkach nie jest szkodliwy, a procesy jego przyswajania i przemian w organizmie człowieka są dość dobrze poznane. Ponadto, wanad tworzy związki na kilku stopniach utlenienia o różnej trwałości co stwarza możliwość ich udziału w reakcjach przeniesienia elektronu. Dotychczasowe badania pozwoliły ocenić przydatność prostych związków wanadu w leczeniu cukrzycy, jednak wyniki nie są w pełni satysfakcjonujące.



Problemem może być słaba rozpuszczalność związków czy ograniczona przyswajalność. Logicznym kierunkiem dalszego rozwoju tej dziedziny jest przebadanie połączeń kompleksowych, w których można oczekiwać synergicznego oddziaływania jonu wanadu z otaczającymi go ligandami. W swoich badaniach Doktorantka skupiła się na grupie ligandów chelatowych typu zasad Schiffa, które koordynują do wanadu przez trzy atomy donorowe, ONO i wykazała, że jest to wybór uzasadniony. Zasady Schiffa wchodzi bowiem w skład niektórych leków przeciwnowotworowych, przeciwzapalnych i przeciwbakteryjnych, same wykazują także aktywność biologiczną i są obiecującymi składnikami leków przeciwcukrzycowych.

Przedmiotem badań były trzy grupy kompleksów wanadu zawierające odpowiednio V(III), V(IV) i V(V) z ligandami typu zasad Schiffa zawierającymi różnie podstawione grupy aryłowe. Wspólnym elementem budowy kompleksów jest koordynacja liganda chelatowego przez atomy ONO, czyli każdy ligand tworzył trzy wiązania do metalu. Preparatyka przebiegała według takiego samego schematu, to znaczy ligand był otrzymywany *in situ* w reakcji aldehydu z odpowiednim hydrazidem, a następnie wprowadzany był prekursor wanadowy. Pominięcie etapu wydzielania liganda jest zaletą z punktu widzenia zasad zielonej chemii, ponieważ pozwala ograniczyć zużycie odczynników. Trzeba też zaznaczyć, że metoda okazała się skuteczna i większość kompleksów wanadu otrzymano z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością. Doktorantka ustaliła skład i budowę otrzymanych kompleksów na podstawie analiz elementarnych, widm w podczerwieni i pomiarów magnetycznych, dla trzech związków otrzymała także struktury krystaliczne metodą rentgenograficzną. Dodatkowe informacje pozyskała z pomiarów woltamperometrycznych, natomiast zachowanie związków w roztworach o różnej kwasowości monitorowała stosując spektroskopię UV-Vis. Ten zestaw metod badawczych okazał się w większości przypadków wystarczający do jednoznacznej identyfikacji otrzymanych kompleksów, jedynie kompleks 13 wymaga dodatkowych badań i dokładniejszej charakterystyki.

Do syntezy kompleksów V(III) Doktorantka użyła jako związek wyjściowy V(acac)₃ i w zastosowanych warunkach uzyskała całkowite podstawienie ligandów acac⁻ przez dwie zasady Schiffa, jedną jako ligand zdeprotonowany z ładunkiem -2 i drugą w formie protonowanej z protonem przyłączonym do azotu (NH). Otrzymała siedem takich związków z dobrą wydajnością, w granicach 41,9 – 91,8%. Główną metodą potwierdzającą stopień utlenienia wanadu była magnetochemia, a pomiary magnetyczne wykazały moment magnetyczny ok. 2,5 μB odpowiadający obecności dwóch niesparowanych elektronów, co było zgodne z oczekiwaniem. Jednak trzy kompleksy z tej grupy nie pasują do tego opisu, ponieważ wykazują niższe momenty magnetyczne a ich opis przedstawiony przez Doktorantkę jest trochę niespójny. Na przykład kompleks 4 jest opisany na stronach 44 i 68 jako związek zawierający dwa ligandy chelatowe o ładunkach -2 i -1 co byłoby odpowiednie dla V(III). Jednak w kolejnym zdaniu na str. 68 ten sam kompleks jest określony jako związek V(IV) zawierający dwie zdeprotonowane zasady Schiffa. Podobnie jest w przypadku kompleksów 6 i 7, które wykazują momenty magnetyczne 1,25 i 1,72 μB, zbliżone do wartości oczekiwanych dla V(IV). Możliwe, że podczas syntezy V(III) utlenił się do V(IV), chociaż użycie atmosfery gazu ochronnego (argonu) miało zapobiec takiej reakcji. Ten aspekt badanej syntezy należałoby przedyskutować i odpowiednio skorelować rysunki przedstawiające te kompleksy z proponowanymi dla nich wzorami.



Spektroskopia UV-Vis była zastosowana do oceny trwałości otrzymanych kompleksów w roztworach o pH = 2 i 7 w 37 °C, co naśladuje warunki fizjologiczne w żołądku i w jamie ustnej. Za dobry pomysł uważam przygotowanie roztworów w mieszaninach DMSO/H₂O z dużym nadmiarem wody. Niewielka ilość DMSO była konieczna do uzyskania roztworów ponieważ kompleksy nie rozpuszczają się w samej wodzie. Nie podano niestety w jaki sposób uzyskano pH=2, prawdopodobnie konieczne było wprowadzenie pewnej ilości kwasu. Możliwe, że rodzaj kwasu nie ma istotnego wpływu na zachowanie kompleksów wanadu w roztworach, jednak warto zauważyć, że wszystkie kompleksy z tej grupy ulegały rozkładowi przy pH = 2. Doktorantka stwierdziła rozpad kompleksów przy pomocy widm UV-Vis, w których obserwowała stopniowy zanik wszystkich pasm i zinterpretowała zachodzący proces jako uwolnienie zasady Schiffa ze sfery koordynacyjnej. Z punktu widzenia chemii koordynacyjnej pełniejszy opis reakcji, którym ulegają kompleksy wanadu z zasadami Schiffa w środowisku kwaśnym byłby dobrym uzupełnieniem wykonanych badań.

W podsumowaniu tej części rozprawy Doktorantka nawiązała do obecności w widmach pasma przy 400 nm, które określiła jako charakterystyczne dla wszystkich badanych kompleksów wanadu niezależnie od stopnia utlenienia. Jest to o tyle istotne, że pasmo to, przypisane przejściom CT, zanikało na samym początku eksperymentów w roztworach o pH = 2, ale zwykle było obserwowane przy pH = 7. Sugeruje to udział kwasu w reakcjach rozkładu badanych kompleksów.

Druga grupa badanych kompleksów to związki V(IV) z ligandem okso, zasadą Schiffa i cząsteczką fenantroliny, użytej w celu stabilizacji stopnia utlenienia wanadu. Dla dwóch związków z tej grupy, 8 i 9, zostały wyznaczone struktury krystaliczne, które wykazały, że posiadają one symetrię odkształconego oktaedru, a wiązania V=O są stosunkowo krótkie. Obecność liganda okso potwierdza dodatkowo występowanie w widmie IR pasma ok. 960 cm⁻¹. Kompleks 8 jest stabilny w roztworze o pH = 7, chociaż pasma w widmie UV-Vis są przesunięte w porównaniu do widma w samym DMSO. Natomiast bardziej kwaśne środowisko o pH = 2 powoduje zanik pasm oprócz pasma przy 280 nm przypisanego do fenantroliny, co według Doktorantki świadczy o uwolnieniu tego liganda ze sfery koordynacyjnej. Podobne zmiany w widmach UV-Vis występują także dla kompleksu 9. Jeśli porównać widma zarejestrowane przy różnych wartościach pH to widać, że stabilne jest pasmo przy 280 nm, natomiast w zakresie 300 – 500 nm zachodzą różne zmiany świadczące o nietrwałości związków w roztworach. Kompleks 10, w odróżnieniu od większości badanych związków, nie jest trwały ani w pH = 7 ani w pH = 2. Podobny obraz uzyskany dla kompleksu 11 świadczy o jego rozkładzie, przy czym Doktorantka zaproponowała tutaj reakcję polegającą na rozkładzie liganda. Jest to o tyle interesujące, że ten sam ligand w kompleksie 6, który także zawiera V(IV) nie zmieniał się w roztworze obojętnym, jednak ulegał dekompozycji w roztworze kwaśnym. W sumie zbadane kompleksy V(IV) okazały się nietrwałe w roztworze DMSO/H₂O o pH = 2, czyli zachowały się podobnie jak kompleksy V(III) i w pierwszym przybliżeniu nie są dobrymi kandydatami na leki przeciwcukrzycowe.

Kompleksy V(V) otrzymane przez mgr A. Jasińską są związkami wanadylowymi z ugrupowaniem V=O, zawierają ponadto skoordynowaną cząsteczkę zasady Schiffa i ligand etoksyloowy, OEt. Wyjściowymi związkami wanadu w tych syntezach był siarczan lub chlorek wanadylu. Nasuwa się pytanie czym było podyktowane zastosowanie różnych prekursorów. Interesujący jest także sposób



powstawania i koordynacja liganda etoksylogowego w tych warunkach, ponieważ jest to ligand stosunkowo słaby.

Doktorantka otrzymała cztery kompleksy określone jako związki V(V), jednak wykonane badania nie do końca są zgodne z takim opisem. Na przykład kompleks 14 wykazuje niewielki moment magnetyczny, który może wskazywać na domieszkę kompleksu V(IV). Syntezę tego związku wykonano z dodatkiem kwasu pikolinowego, który nie znalazł się w produkcie końcowym, ale nie wiadomo czy miał jakiś wpływ na przebieg reakcji. Pewna niezgodność występuje w opisie kompleksu 15, który na stronie 48 ma skład odpowiadający kompleksowi V(V), $VO(L_5)(OH) \cdot H_2O$. Jednak w dalszej części rozprawy i na Rys. 114 jest przedstawiony jako kompleks V(IV) z cząsteczką wody skoordynowaną w miejscu grupy OH. Największy problem sprawiła Doktorantce identyfikacja kompleksu 13 otrzymanego w obecności fenantroliny, która nie związała się ostatecznie z wanadem. Zaproponowany skład kompleksu wymaga dalszych badań, które warto wykonać ze względu na trwałość związku w roztworach w różnej kwasowości, udokumentowaną spektroskopowo. Stabilność kompleksu 13 motywuje do uzupełnienia badań strukturalnych, co Doktorantka zaznaczyła we wnioskach końcowych. W tej grupie kompleksów należy zwrócić uwagę na związek 12, który podobnie jak 13 jest trwały w roztworach o różnym pH.

Interesującym i oryginalnym przykładem syntezy kompleksu V(V) z zasadą Schiffa (kompleks 16) jest reakcja acetylacetonianu wanadylu z hydrazydem, w której ligand chelatowy skoordynowany do wanadu powstał w wyniku kondensacji hydrazydu z acetyloacetonem. W rezultacie utworzył się kompleks pięciokoordynacyjny o strukturze piramidy kwadratowej, w której wierzchołku znajduje się ligand okso, co potwierdziły badania rentgenograficzne kryształu. Schemat reakcji powstawania kompleksu jest przedstawiony w publikacji z udziałem Doktorantki, ale brakuje go w rozprawie doktorskiej, szczególnie, że opis dotyczący kompleksu 16 jest trochę nieprecyzyjny.

W ostatnim rozdziale rozprawy doktorskiej mgr A. Jasińska przedstawiła wyniki badań biologicznych 5 swoich kompleksów porównując ich inhibujący wpływ na fosfatazę tyrozynową. Wyróżnił się tutaj korzystnie kompleks 3 mimo, że nie jest on trwały w środowisku obojętnym. Natomiast kompleksy 8 i 9 użyte w stężeniu $1 \mu M$ wykazały aktywność słabszą niż $VOSO_4$.

Podsumowując ocenę merytorycznej wartości rozprawy doktorskiej zwracam uwagę na istotne osiągnięcia mgr A. Jasińskiej w zakresie syntezy i charakterystyki strukturalnej nowych związków wanadu z zasadami Schiffa. Doktorantka przedstawiła 16 kompleksów, których strukturę ustaliła wykorzystując metody fizykochemiczne, w trzech przypadkach także rentgenograficzne. Wprawdzie jeden z kompleksów wymaga jeszcze dodatkowych badań, ale w sumie uważam, że przedstawione wyniki wnoszą istotny wkład do chemii koordynacyjnej wanadu. Realizując swoją pracę Doktorantka wykazała biegłość w zakresie technik syntetycznych stosowanych do otrzymywania związków kompleksowych i umiejętność interpretacji wyników pomiarów fizykochemicznych. Efektem tej pracy jest zebranie obszernego zbioru danych dotyczących trwałości kompleksów wanadu w roztworach, które mogą być przydatne w dalszej pracy w obszarze zastosowań medycznych. Doktorantka wykazała



ZESPÓŁ KATALIZY I CHEMII KOORDYNACYJNEJ

ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
tel. +48 71 375 72 53
www.uni.wroc.pl

ponadto, że nie ma prostej zależności pomiędzy budową liganda i trwałością odpowiedniego kompleksu, co także warto wziąć pod uwagę w dalszych badaniach.

Rozprawa napisana jest w większości poprawnym językiem, błędy edytorskie są nieliczne (str. 54 Rys. 26 i 27, a nie 6 i 7; str. 58 efektywny moment dipolowy; str. 93 i str. 102 zasada Schiffa jest zdeprotonowana, a nie ma postaci H_2L , Rys. 19 ma błędny numer i podpis, podobnie błędnie podpisany jest Rys. 105) i nie mają wpływu na wartość merytoryczną pracy.

Wniosek końcowy

W konkluzji stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Anny Jasińskiej przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1669). Wniosuję do Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Anny Jasińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego

