

Katowice, dn. 16 sierpnia 2023 r.

Prof. dr hab. Barbara Machura
Uniwersytet Śląski w Katowicach
Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
ul. Bankowa 14
40-007 Katowice
e-mail: barbara.machura@us.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr Agaty Olszewskiej
pt. „Ligandy poliazotowe w syntezie nowych związków koordynacyjnych
z metalami bloku d”
wykonanej w Zakładzie Chemii Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu
Jagiellońskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Janusza Szklarzewicza

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska koncentruje się zasadniczo wokół dwóch celów badawczych: (1) opracowania warunków syntezy i otrzymania pochodnych tetrazolu oraz (2) zastosowania tych układów do syntezy związków koordynacyjnych wanadu celem zbadania ich zdolności kompleksotwórczych. Tematyka podjęta przez Doktorantkę jest ściśle powiązana z obszarem zainteresowań naukowych prof. dr hab. Janusza Szklarzewicza. Dorobek naukowy Promotora czyni go uznanym i cenionym badaczem w zakresie chemii koordynacyjnej, w szczególności fizykochemii związków wanadu o działaniu insulino-naśladowniczym. Nowatorski charakter badań Doktorantki dotyczy wyboru ligandów zawierających w swej strukturze pierścień tetrazolowy. W literaturze przedmiotu nie ma doniesień dotyczących związków kompleksowych wanadu z tego typu ligandami. Wyboru pochodnych tetrazolu jako ligandów Doktorantka dokonała uwzględniając głównie wysoką stabilność metaboliczną i aktywność biologiczną tych związków. Mając jednak świadomość, że tetrazole to również inicjujące materiały wybuchowe, Doktorantka wyznaczyła sobie za cel opracowanie dla tych połączeń metod syntezy cechujących się wysoką wydajnością, ale też bezpieczeństwem wykonania.

Podjętą tematykę badań uważam za ważną i aktualną. Pośrednio wpisuje się ona w nurt prac badawczych dotyczących poszukiwań nowych skuteczniejszych leków charakteryzujących



się lepszymi parametrami farmakologicznymi. Koordynacja aktywnych biologicznie tetrazoli do jonów wanadu może zaowocować otrzymaniem związków o potencjalnym zastosowaniu w terapii wielu chorób, jak również przyczynić się do rozwoju nowej ścieżki badawczej w zakresie chemii koordynacyjnej wanadu. Tetrazole to klasa związków o szerokim spektrum możliwości koordynacyjnych, które stosunkowo łatwo można kształtować poprzez wprowadzanie odpowiednich podstawników w pierścień tetrazolowy. Konsekwencją modyfikacji strukturalnych liganda organicznego i zmian w sferze koordynacyjnej jonu metalu jest zmiana reaktywności związku (potencjalnego leku) w oddziaływaniach z receptorami biologicznymi.

Z formalnego punktu widzenia rozprawa doktorska liczy 115 stron maszynopisu, a jej układ jest typowy dla prac eksperymentalnych, obejmując dwie zasadnicze części – literaturową i eksperymentalną oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, podsumowanie, bibliografię, spis rysunków i tabel. Całość kończy informacja o dorobku naukowym Doktorantki.

Ocena merytoryczna pracy

Przegląd literaturowy

Część teoretyczna pracy została przygotowana w oparciu o 141 pozycji literaturowych. W pierwszych trzech rozdziałach Autorka przedstawia charakterystykę tetrazoli jako związków heterocyklicznych, prezentuje krótką historię badań nad tymi układami, dokonuje opisu wybranych metod syntezy, omawia zastosowania związków zawierających w swej strukturze pierścień tetrazolowy, podając przykładowe leki z ugrupowaniem tetrazolowym, oraz odnosi się do zdolności tetrazoli do tworzenia związków koordynacyjnych. Rozdział czwarty, który kończy część teoretyczną, poświęcony został chemii związków wanadu. Wybór treści teoretycznych dobrze koresponduje z badaniami własnymi Doktorantki, a Pani mgr Agata Olszewska wykazała się znajomością specjalistycznej literatury. Jest to jednak opracowanie na dużym poziomie ogólności. Niektóre z przedstawionych fragmentów budzą duży niedosyt informacji. W szczególności zabrakło tutaj przedstawienia stanu wiedzy na temat otrzymanych i zbadanych do tej pory pochodnych tetrazolu, co moim zdaniem ułatwiłoby ocenę oryginalności badań w tym zakresie. Ponadto, rozdział czwarty to zaledwie dwustronicowy opis, obejmujący głównie informacje dotyczące toksyczności tego pierwiastka, występowania wanadu na różnych

stopniach utlenienia, przemysłowego zastosowania tlenku wanadu(V) oraz krótkiej informacji o biologicznej aktywności związków koordynacyjnych. W celu wskazania dużego i stale rosnącego zainteresowania środowiska naukowego biologicznie aktywnymi związkami koordynacyjnymi wanadu, Doktorantka zamieściła jedynie rysunek przedstawiający liczbę publikacji poświęconych kompleksom wanadu w zastosowaniach medycznych przypadających na wybrane okresy czasowe od roku 1939 do 2022, nie odnosząc się w ogóle do podejmowanych ścieżek tematycznych w tym zakresie. Duży niedosyt pozostawia również omówienie zdolności koordynacyjnych pochodnych tetrazoli. Autorka wprawdzie kilkakrotnie podkreśla, że jest to grupa związków o szerokich możliwościach koordynacyjnych, mogących pełnić funkcje zarówno ligandów terminalnych jak i mostkowych, jedno- i wielokleszczowych. Nie dokonuje jednak usystematyzowania tych sposobów koordynacji w oparciu o dane literaturowe. Zamieszczone w tym rozdziale struktury związków prezentują tylko terminalny (jedno- lub dwukleszczowy) sposób koordynacji i wydają się być przypadkowe. Zdarza się też, że treści zawarte w danym rozdziale nie korespondują z jego tytułem. Przykładowo, w rozdziale 3.1.2 zatytułowanym „Tetrazole jako leki”, Doktorantka obok tytułowych tetrazoli omawia także związki imidazolu (strona 33).

Odnosząc się do zagadnień przedstawionych w części teoretycznej dysertacji jestem ciekawa opinii Doktorantki odnośnie kilku kwestii, które przytaczam poniżej w postaci pytań/uwag i wyrażam nadzieję, że będzie okazja do ich krótkiej dyskusji podczas publicznej dyskusji nad rozprawą doktorską:

- Jak wytłumaczyć zwiększoną aromatyczność tetrazoli w porównaniu z di- i triazolami, i czy jest ona korzystna w kontekście zastosowań tetrazoli do syntezy związków koordynacyjnych metali przejściowych aktywnych biologicznie?
- Omawiając zjawisko tautomerii tetrazoli Autorka podaje w tekście, że związki te występują w dwóch formach tautomerycznych, natomiast na rysunku 5, powołując się na odnośnik literaturowy [42] zamieszcza trzy formy. Czy jest to zwykła pomyłka czy celowe działanie?
- Co Autorka miała na myśli pisząc w zakończeniu rozdziału czwartego, że „dalsze badania biochemii wanadu mogą doprowadzić do nowej ery w biomedycynie wanadu”? Czy kompleksy wanadu można uznać za połączenia o istotnym znaczeniu biologicznym



pomimo potwierdzonej toksyczności wanadu na prawidłowe komórki ludzkiego organizmu?

Część oryginalna pracy

Część badawczą rozprawy doktorskiej Autorka rozpoczyna od opisu przeprowadzonych syntez i charakterystyki materiałów oraz metod badawczych. Wyniki badań własnych przedstawia i dyskutuje w rozdziale trzecim części eksperymentalnej rozprawy.

W ramach przeprowadzonych badań Doktorantka otrzymała zasadniczo 9 związków, w tym 2 prekursory nitrylowe, 2 pochodne tetrazolu oraz 5 związków koordynacyjnych wanadu. Zamieszczone przepisy preparatywne są klarowne i wydają się zawierać wszystkie informacje niezbędne do odtworzenia syntezy w innych laboratoriach. Do otrzymania pochodnych tetrazolu Doktorantka zastosowała opracowane przez siebie metody syntezy, a uzyskane przez Nią związki wanadu są pierwszymi opisanymi kompleksami tego pierwiastka z ligandami tetrazolowymi. Szkoda, że Autorka w tym fragmencie nie przedstawiła bardziej szczegółowej analizy porównawczej opracowanej metody syntezy tetrazoli z tymi znanymi z literatury. Wspomina jedynie o zastosowaniu chlorku litu zamiast soli cynku, nie precyzując jednak czy to była jedyna modyfikacja w porównaniu z literaturowymi metodami syntezy. Dziwi to tym bardziej, że jednym z celów pracy było opracowanie metodologii syntez tych układów. Wyrażam nadzieję, że Pani mgr Agata Olszewska powróci do tych zagadnień podczas publicznej dyskusji nad Jej rozprawą doktorską. Otrzymanie 5-bromo-2-(5H-tetrazol-yl)fenolu i dwóch związków wanadu(IV) w formie monokrystalicznej umożliwiło Doktorantce jednoznaczne potwierdzenie struktury molekularnej tych połączeń za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Struktury związków zostały wyznaczone z dobrymi parametrami, a przedstawiony w pracy opis struktur krystalicznych, wraz z pełną analizą oddziaływań międzycząsteczkowych, jest prawidłowy. Walorem tej części rozprawy jest materiał ilustracyjny obejmujący wysokiej jakości rysunki diskutowanych struktur związków, chociaż nie wszystkie przygotowanie rysunki dają możliwość precyzyjnego określenia typu upakowania. Wymagałoby to wykonania dodatkowych rysunków w postaci różnych rzutów względem układu odniesienia (osi krystalograficznych). Celem określenia wpływu podstawników w pierścieniu fenyłowym na długości wiązań i kąty w pierścieniu tetrazolowym, Autorka dokonała analizy porównawczej z 5-(4-aminofenyl)-1H-tetrazolem, i na tej podstawie stwierdziła wydłużenie niektórych wiązań



w badanym przez siebie związku. W mojej ocenie strukturalna analiza porównawcza powinna obejmować zdecydowanie większą liczbę związków. Proszę, aby w trakcie publicznej prezentacji rozprawy doktorskiej Doktorantka odniosła się do tej kwestii i wyjaśniła dlaczego wybrała tylko 5-(4-aminofenyl)-1H-tetrazol, a pominęła szereg innych analogicznych układów, w tym między innymi 5-fenyl-1H-tetrazol [ref. TOSJOA w bazie CCDC], 5-(4-hydroksyfenyl)-1H-tetrazol [*Acta Cryst.* (1997), C53, 143], 5-(4-metoksyfenyl)-1H-tetrazol [*Chem. Asian J.* (2008), 3, 1575], 5-(2,4-dihydroksyfenyl)-1H-tetrazol [*Acta Cryst.* (1995), C51, 2430], 5-(3-bromo-4-hydroksyfenyl)-1H-tetrazol [*RSC Adv.*, (2016), 6, 75227] 5-(4-metylofenyl)-1H-tetrazol [*Acta Cryst.* (2009), E65, o2463], 5-(4-chlorofenyl)-1H-tetrazol [*Acta Cryst.* (2010), E66, o742], 5-(4-metylo-3-nitrofenyl)-1H-tetrazol [*Acta Cryst.* (2008), E64, o1445], kwas 4-(1H-tetrazol-5-yl)benzoesowy [*Acta Cryst.* (2008), E64, o1368].

Otrzymane związki Doktorantka charakteryzowała także za pomocą analizy elementarnej (TETBR, TETCL, 1–3), spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (TETBR, TETCL, TETH, 1–3), spektroskopii EPR (1), termograwimetrii i skaningowej kalorymetrii różnicowej (1) oraz pomiarów magnetycznych (1–3). W nawiasach przy każdej technice podałam oznaczenia literaturowe lub numery związku/związków, dla którego/których były prowadzone badania przy zastosowaniu danej metody. Dla pochodnych tetrazolu Doktorantka wykazała dobrą korelację uzyskanych wyników z różnych technik. W przypadku związków wanadu, dla których otrzymano nieliczne monokryształy i krystalizacja skutkowałą podstawieniem skoordynowanego etanolu cząsteczką DMSO, wszystkie inne badania były prowadzone na próbkach proszkowych otrzymanych po reakcji. Wyniki badań magnetycznych i spektroskopii EPR jednoznacznie wskazują na obecność zanieczyszczeń, lub jak sugeruje Autorka, mogą świadczyć o występowaniu różnych izomerów. Co jednak istotne w kontekście założonych celów pracy, Doktorantka wykazała, że odpowiednio zaprojektowane pochodne tetrazolu mogą koordynować do jonów wanadu, a badania termograwimetrii i skaningowej kalorymetrii różnicowej potwierdzają, że koordynacja tetrazoli do centrum metalicznego przyczynia się do wzrostu ich stabilności termicznej.

Odnosząc się jeszcze do wyników badań własnych Doktorantki zamieszczam kilka uwag/komentarzy, które chętnie przedyskutowałabym z Autorką podczas obrony pracy doktorskiej:



- Jak można wyjaśnić różnice w reaktywności 5-bromo-2-(5H-tetrazol-yl)fenolu i 5-chloro-2-(5H-tetrazol-yl)fenolu wobec acetyloacetonianu wanadylu $\text{VO}(\text{acac})_2$?
- Czy były podjęte próby krystalizacji związków wanadu z innych rozpuszczalników lub przy zastosowaniu innych technik krystalizacyjnych?
- Nie znalazłam informacji o widmach ^1H NMR i ^{13}C NMR dla pochodnych tetrazolu oraz widmach spektrometrii mas dla ligandów i związków kompleksowych. Czy były wykonywane te analizy?
- Jak można wyjaśnić znaczne wydłużenie jednego z wiązań pomiędzy atomem centralnym a azotem 1,10-fenantroliny?
- Jakie formy izomeryczne przewiduje Doktorantka dla związku **1**, które mogłyby wyjaśniać zarejestrowany dla niego sygnał EPR?

Oceniając stronę redakcyjną i edytorską dysertacji stwierdzam, że rozprawa została przygotowana na dobrym poziomie. Z obowiązku Recenzenta przytaczam kilka niedociągnięć i nieścisłości. Za nieprecyzyjne sformułowania uważam: „Sferę koordynacyjną tworzą także ligand okso oraz ligand pochodzący od dimetylosulfotlenku”, „Z przedstawionych wartości kątów wnioskuje się, że atom wanadu jest więc wyciągnięty w stronę atomów tlenu”, „Dzięki obecności wiązań typu brom-brom obydwie warstwy są ze sobą silnie połączone”. Odnosząc się do materiału graficznego rozprawy zwracam uwagę na tabelę 2, w której zamiast części wzorów strukturalnych wydrukowały się czarne prostokąty oraz na rysunek 39, który ze względu na ilość zamieszczonych widm uważam za mało czytelny.

Podsumowując, pragnę wyraźnie podkreślić, że przedstawione powyżej krytyczne uwagi i komentarze, które wskazałam z obowiązku Recenzenta, nie stanowią poważnego zarzutu merytorycznego. Zawarte w dysertacji badania to oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorantka wykazała się wiedzą i umiejętnościami w obszarze badań i stosowanych technik badawczych, zdobywając tym samym umiejętności niezbędne do prowadzenia pracy naukowej. Z przedłożonej dokumentacji wynika, że Pani mgr Agata Olszewska jest współautorką 4 publikacji, przy czym dyskutowane w pracy doktorskiej wyniki nie były jeszcze poddane weryfikacji w trakcie ich publikowania. Były natomiast prezentowane na 5 międzynarodowych i 16 krajowych konferencjach oraz stały się przedmiotem 4 publikacji pokonferencyjnych.



W konkluzji stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska pt. „*Ligandy poliazotowe w syntezie nowych związków koordynacyjnych z metalami bloku d*” autorstwa Pani mgr Agaty Olszewskiej spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone 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). Wnoszę zatem o dopuszczenia Pani mgr Agaty Olszewskiej do publicznej obrony pracy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego.

