



Prof. dr hab. Arnold Jarczewski  
Wydział Chemii Uniwersytet im A. Mickiewicza

Poznań, 07.02.2014.

Priv.: Ul. H. Januszewskiej 14  
60-190 Poznań

**Ocena dorobku naukowego i publikacyjnego  
Mgr Marii Oszajcy**

Rozprawa doktorska pt.:

*Metal complexes in the activation of nitric oxide and dioxygen.  
Mechanistic studies on model systems of biomedical relevance.*

**Charakterystyka dorobku naukowego**

Cały dorobek publikacyjny mgr Marii Oszajcy dotyczy badania mechanizmów reakcji tlenku azotu(II) i również ditlenu w różnych układach kompleksów rozpuszczalnych w wodzie. Dorobek publikacyjny zamyka się w 6 publikacjach z tego 3 stanowią podstawę pracy doktorskiej pozostałe dwie publikacje są wydane w czasopismach o wysokiej wartości IF. Są to Dalton Transactions (IF=3.806, MNiSW=35pkt), EurJIC (IF=5.831, MNiSW=40), i artykuł wysłany do redakcji New J.Chem. (IF=2.966, MNiSW=30). Sumaryczny prac będących podstawą pracy doktorskiej wynosi IF=15.017.

Do dorobku publikacyjnego zaliczam również udział mgr Oszajcy w 11 konferencjach naukowych z tego 6 poza granicami Kraju- Manchester (GB 2011), Barcelona (Hiszpania 2011), Lisbona (Portugalia 2012), Orleans (Francja 2012), Erlangen (Niemcy 2013). W siedmiu prezentacjach była głównym autorem.

Promotorem pracy doktorskiej mgr M. Oszajcy jest prof. dr hab. Grażyna Stochel, a opiekunem dr Małgorzata Brindell.

Praca doktorska oparta jest na trzech znakomitych publikacjach współautorskich, w których mgr Maria Oszajca jest głównym autorem. Oświadczenia współautorów o udziałach w publikacjach będących podstawą pracy doktorskiej dołączono do opracowania.

Trzy poniżej wymienione prace są wymienione jako podstawa pracy doktorskiej:

**1. *Mechanistic Studies on the Reactions of Cyanide with a Water-Soluble Fe(III)***

***Porphyrin and Their Effect on the Binding of NO***

**Maria Oszajca**, Alicja Franke, Małgorzata Brindell, Grażyna Stochel and Rudi van Eldik

*Inorg. Chem.* 2011, 50, 3413–3424, (IF=4.593, MNiSW=40pkt)

**2. *Mechanistic Insight into Peroxo-Shunt Formation of Biomimetic Models for Compound II, their Reactivity toward Organic Substrates and the Influence of N-methylimidazole Axial Ligation***

**Maria Oszajca**, Agnieszka Drzewiecka-Matuszek, Alicja Franke, Dorota Rutkowska-Żbik, Małgorzata Brindell, Małgorzata Witko, Grażyna Stochel and Rudi van Eldik

*Chem. Eur. J.* DOI: 10.1002/chem.201303694, (IF=5.831, MNiSW=40pkt)

**3. *Activation Parameters for Selected Substrate Oxidation by Model Analogues for***

***Compounds I and II in Aqueous Solution***

**Maria Oszajca**, Alicja Franke, Agnieszka Drzewiecka-Matuszek, Małgorzata Brindell, Grażyna Stochel and Rudi van Eldik

*Inorg. Chem.* DOI: 10.1021/ic402567h, (IF=4.593, MNiSW=40pkt)

***This paper has been chosen for a front cover of issue 6 of Inorganic Chemistry (2014).***

Ta ostatnia publikacja zyskała uznanie nie tylko recenzentów, ale również Redakcji *Inorg. Chem.*, ponieważ została zamieszczona na obwolucie 6 wydania w roku 2014.

Mgr Maria Oszajca odbyła staże naukowe w renomowanym ośrodku –Fridrich-Alexander University, Erlangen-Nurnberg, Faculty of Natural Science, Dept.of Inorganic and Analytical Chemistry, gdzie pod kierownictwem prof. Rudiego van Eldika wykonała część pomiarów, jak również miała okazję do przeprowadzenia dyskusji uzyskanych tam wyników.

### **Uzyskane wyniki pomiarów, dyskusja i konkluzje**

Biorąc pod uwagę fakt iż zasadniczy człon dysertacji został opublikowany w renomowanych czasopismach i stąd podlegał szczegółowej i wielokrotnej recenzji, przeto nie zachodzi potrzeba ponownego omawiania szczegółów publikacji będących podstawą dysertacji doktorskiej Pani mgr Marii Oszajcy.

Zasadniczym problemem opracowanym przez Doktorantkę były mechanizmy aktywacji cząsteczek NO i O<sub>2</sub> z udziałem modelowego kompleksu żelaza(III) jakim jest związek porfiryny o nazwie [mezo-terakis(2,4,6-trimetylo-3sulfonianometylo)porfiryno]żelazian(III).

Badania tych mechanizmów aktywacji i przemian, zwłaszcza NO mają swój początek w latach 80 ubiegłego wieku, kiedy zauważono, że tlenek azotu to nie tylko chemicznie bardzo aktywny, jedenasto-elektronowy związek, ale oprócz działania toksycznego, głównie po utlenieniu do NO<sub>2</sub>, posiada również niebywały wpływ na organizmy żywe, w tym i człowieka. Od chwili odkrycia EDRF (endothelium derived-relaxing factor) ilość prac na temat roli tlenku azotu w biologii zwiększyła się lawinowo. Stwierdzono wieloraki wpływ tego „neuro-przekaźnika” na organizm człowieka. Za prace dotyczące rozluźniania mięśni gładkich pod wpływem NO i metabolitów Robert Furchgott wraz z L. Ignarro i F. Marradem otrzymali nagrodę Nobla w roku 1998.

Od tego czasu, niezmiennie, problem reaktywności NO i oddziaływania na organizm żywy jest w centrum zainteresowania wielu renomowanych ośrodków światowych w tym i ośrodek prof. R. van Eldika w Erlangen i prof. G. Stochel na U.J. w Krakowie.

Doktorantka, mgr Maria Oszajca, miała szczęście dołączyć do tego nurtu badań i stąd ich część wykonana została w Erlangen a część w Krakowie.

Z Jej badań wynika, że żelazoporfiryna [Fe<sup>III</sup>(TMPS)<sup>3-</sup> ([*mezo*-terakis(2,4,6-trimetylo-3-sulfonianofenylo)porfiryno]żelazian(III))] okazała się przydatnym układem modelowym w badaniach aktywacji NO ze względu na dobrą rozpuszczalność tego kompleksu w wodzie, jak również na możliwość badania krótko-żyjących form katalizatora- kationorodnika oksoporfirynożelaza(IV) i oksoporfirynożelaza(IV) w funkcji pH. Ustalono również brak zależności stałej szybkości reakcji od stężenia NO, co wskazuje na mechanizm dysocjacyjny, w którym odejście liganda CN<sup>-</sup> jest etapem determinującym proces nitrozylacji.

Kolejno porównano wpływ dwóch ligandów OH<sup>-</sup> i N-metyloimidazolu na tworzenie modelowego kompleksu oksoporfirynożelazo(IV). Chodziło o zbadanie tzw. obejścia tlenowego(peroxo-shunt). Wykonano badania kinetyczne reakcji [Fe<sup>III</sup>(TMPS)(O)(OH)]<sup>-5</sup> w funkcji temperatury, ciśnienia i pH. Stwierdzono, że stała szybkości tworzenia tego kompleksu z Fe<sup>IV</sup> wzrasta dwukrotnie dla zakresu pH 9-12.6 co wskazuje na większą reaktywność OOH<sup>-</sup> od H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Badanie wpływu liganda wykazało, że największą reaktywność wykazywał [Fe<sup>III</sup>(TMPS)(N-MeIm)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-3</sup>. Obecność N-metyloimidazolu w pozycji trans do wiązania O-O w kompleksie przejściowym skutkuje obniżeniem energii aktywacji rozerwania wiązania O-O, co skutkuje zwiększeniem stałej szybkości reakcji.

Badanie utleniania alkoholu 4-metoksybenzylowego i aldehydu 4-metoksybenzoesowego przez kompleksy oksoporfirynożelaza(IV) wykazało, że ligand N-metyloimidazolowy i jon hydroksylowy skoordynowane do Fe(IV) w pozycji trans do liganda okso nie wykazują znaczącego wpływu na reaktywność kompleksu modelowego oksoporfirynożelazo(IV). Wykonano również badania mechanizmu reaktywności [Fe<sup>IV</sup>(TMPS<sup>+</sup>)(O)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-3</sup> (model I) i [Fe<sup>IV</sup>(TMPS)(O)(OH)]<sup>-5</sup> (model II) wobec tego alkoholu i aldehydu i dodatkowo 1-fenylotanolu. Stwierdzono, że stabilność związków I i II silnie zależy od wartości pH. Ponadto stwierdzono, że w pH<5.5 produktem utlenienia jest wyłącznie

kationorodnik oksoporfirynożelaza(IV) podczas gdy w  $\text{pH} > 7.5$  tworzy się głównie oksoporfirynożelazo(IV). Mieszanina obydwu form powstaje w  $\text{pH}$  pośrednim między tymi wartościami  $\text{pH}$ . Wartości te są zgodne z potencjałami elektrochemicznego utleniania  $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPS})$  w wodzie.

Badania temperaturowe tego procesu utleniania, gdzie rozerwanie wiązania C-H jest etapem determinującym wykazały, że utlenianie zarówno pochodnej alkoholu benzyłowego jak i aldehydu przez kompleks modelowy II jest kontrolowane entalpowo, podczas gdy utlenianie tychże związków modelem I jest kontrolowane entropowo.

Badania ciśnieniowe rozerwania wiązania C-H za pomocą obydwu form modeli I i II wykazały dodatnie wartości objętości aktywacji dla modelu II, co wskazuje na hemolityczne rozerwanie tego wiązania powiązane z redukcją centrum metalicznego podczas gdy dla modelu I znaleziono tylko nieznaczne, ujemne wartości objętości aktywacji, co wskazuje na to, że główną rolę odgrywa tworzenie wiązania O-H.

Badania wykonane i przedstawione w publikacjach 1-3 określiły wpływ niektórych wybranych ligandów aksjalnych skoordynowanych do Fe w kompleksie  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPS})]^{-3}$  porfiryny na mechanizm aktywacji tlenu azotu i tworzenie oksoporfirynożelaza(IV).

Mechanistyczne aspekty tych reakcji zostały zrealizowane za pomocą badań zależności temperaturowych i ciśnieniowych.

Żelazoporfirynowe kompleksy okazały się przydatnym instrumentem do określenia reaktywności zarówno NO jak i  $\text{O}_2$  co ma istotny wpływ na zrozumienie procesów zachodzących w organizmach żywych.

## **Konkluzja**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Marii Oszejcy spełnia wszystkie wymogi przewidziane ustawą (Ustawa z dnia 18 marca 2011 r., art.33 ust.2; Dziennik Ustaw Nr 84 poz.455) i zawiera wszystkie elementy niezbędne do oceny tej dysertacji.

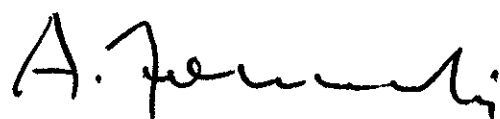
Przedstawioną do oceny rozprawę oceniam bardzo wysoko i stwierdzam, że mgr Maria Oszejca jest dojrzałym pracownikiem naukowym, zdolnym do prowadzenia badań na zaawansowanym stopniu trudności. Stosowane przez Doktorantkę nowoczesne techniki pomiarowe, takie jak „skok ciśnienia” (pressure-jump), „skok temperatury”(temperature-jump) „zatrzymanego przepływu” (stopped flow) wymagają dużych umiejętności eksperymentalnych, ale też umiejętności wyciągania poprawnych wniosków z otrzymanych krzywych pomiarowych.

Prezentowane prace doświadczalne i ich interpretacje są autorstwa Doktorantki, jedynie część obliczeniowa wykonana przez współautorów, oszacowana na 25% w jednym z opracowań nie umniejsza Jej dominującego udziału w opracowaniu tych znakomitych publikacji.

Doktorantka odbyła też udane staże naukowe w znaczącym ośrodku naukowym kierowanym przez prof. Rudiego van Eldika. Nabyte tam umiejętności i wiedza z pewnością będą procentować w Jej przyszłej karierze naukowej.

Przedstawioną pracę doktorską pt. *“Metal complexes in the activation of nitric oxide and dioxygen. Mechanistic studies on model systems of biomedical relevance”* oceniam bardzo wysoko i wnoszę wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Marii Oszejcy do publicznej obrony tej pracy.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy dysertacji, sposób przedstawienia wyników pomiarowych i dyskusji osiągniętych rezultatów wnoszę o wyróżnienie tej pracy.



Prof. dr hab. Arnold Jarczewski