



Prof. dr hab. inż. Anna Dołęga
Katedra Chemii Nieorganicznej,
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska
Tel. 58 347 27 28
E-mail: anndoleg@pg.edu.pl

Gdańsk, 15.08.2021

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Katarzyny Choroby ” Związki koordynacyjne wybranych jonów metali przejściowych z ligandami triiminowymi – synteza, struktura, właściwości fotoluminescencyjne i magnetyczne oraz aktywność katalityczna i biologiczna”

Badania podstawowe w obszarze współczesnej chemii nieorganicznej, w tym koordynacyjnej, poświęcone są głównie poszukiwaniom zależności pomiędzy strukturą molekularną związków chemicznych zawierających jony metali a ich reaktywnością i użytecznymi właściwościami fizykochemicznymi. Intensywnie poszukuje się nowych materiałów zdolnych do konwersji lub magazynowania energii oraz zmieniających swoje właściwości optyczne czy magnetyczne pod wpływem rozmaitych bodźców. Niezmiennie pożądane są substancje o właściwościach leczniczych w stosunku do trapiących ludzkość chorób. Praca naukowa mgr Katarzyny Choroby poświęcona jest poszukiwaniu zależności struktura-aktywność dla dużej grupy związków kompleksowych Pt(II), Au(III), Cu(II), Co(II) oraz Re(I) z różnymi ligandami triiminowymi w kilku różnych aspektach aktywności i potencjalnych zastosowań tych związków.

Recenzję pracy doktorskiej mgr Katarzyny Choroby rozpocznę w nietypowy sposób od podsumowania osiągniętych w niej wyników. W moim zamysle ma to usprawiedliwić lakoniczność i wybiórczość przedstawionych dalej opinii. Otóż przedłożona mi do recenzji praca doktorska zawiera materiał, który z powodzeń mógłby stanowić podstawę dla kilku doktoratów. Jako punkt wyjścia do dalszych badań doktorantka opracowała metodę syntezy około 50 nowych związków kompleksowych różnych metali przejściowych: Pt(II), Au(III), Cu(II), Co(II) oraz Re(I) z różnymi modyfikacjami 2,2':6',2"-terpirydyny. Dla większości połączeń znalazła odpowiednią metodę hodowli monokryształów – w pracy znajduje się opis wielu zastosowanych metod - co umożliwiło przeprowadzenie analizy rentgenostrukturalnej i określenie struktury molekularnej otrzymanych połączeń w cieple stałym. W pracy doktorskiej została przedstawiona szczegółowa analiza wszystkich struktur. Dalej dla związków poszczególnych metali przejściowych poszukiwano prawdopodobnych aplikacji i w związku z tym przeprowadzono dla nich cały szereg badań fizykochemicznych i biologicznych. Dla kompleksów złota, platyny i miedzi przebadano aktywność biologiczną w odniesieniu do komórek nowotworowych i normalnych (nienowotworowych), przy czym badania te nie ograniczyły się do oznaczenia toksyczności, ale obejmowały również próby określenia mechanizmu działania: badano wiązanie do DNA, generowanie reaktywnych form tlenu oraz określenie mechanizmu śmierci komórkowej. Ze względu na to, iż związki miedzi mogą katalizować reakcje utlenienia alkanów i alkoholi, w pracy doktorskiej opisano badania aktywności katalitycznej 12 kompleksów miedzi w reakcji utleniania cykloheksanu za pomocą nadtlenu wodoru. Aktywność katalityczną

WDT

czterech wybranych związków przetestowano ponadto w modelowej reakcji utleniania alkoholi II-rz do ketonów. Dla kompleksów renu, dla których spodziewano się właściwości luminescencyjnych i emisji w świetle widzialnym określono właściwości optyczne w roztworach i w ciele stałym, w tym również w matrycach polimerowych, ze względu na potencjalne zastosowania. Dla dużej liczby tych związków korelowano strukturę i położenie pasm emisji. Zinterpretowano charakter przejść elektronowych, które odpowiadały za generowanie poszczególnych pasm absorpcyjnych i emisyjnych przy czym do pomocy zaprzęgnięte zostały obliczenia kwantowo-chemiczne. Zbadano zależności temperaturowe i kinetykę procesów luminescencji co pozwoliło m.in. określić wpływ podstawników użytych ligandów na czas życia stanów wzbudzonych. W oparciu o badania spektroskopowe wyznaczono diagramy poziomów energetycznych kompleksów renu. Co ciekawe podstawowe badania właściwości fotoluminescencyjnych zostały przeprowadzone również dla związków Pt(II) i Au(III) i chociaż związki te nie wykazywały silnej emisji to ich właściwości luminescencyjne były wystarczające do obrazowania komórek w badaniach biologicznych prowadzonych przy użyciu tych związków. Wreszcie otrzymane przez doktorantkę związku kobaltu(II) stały się obiektem szczegółowych badań magnetycznych w stałym i zmiennym polu magnetycznym. Wszystkie cztery przebadane kompleksy Co(II) były związkami wysokospinowymi wykazującymi cechy SIM.

Mam nadzieję, że ten „błyskawiczny” opis badań prowadzonych w ramach doktoratu pozwoli czytelnikowi dostrzec, że przedstawiona mi do recenzji praca jest wielowątkowa i wymaga biegłości w różnych obszarach chemii nie tylko nieorganicznej i fizycznej, ale również chemii biologicznej. Co ciekawe wszystkie te obszary, o ile jestem w stanie to ocenić, zostały przedstawione bardzo kompetentnie a badania przeprowadzono na wysokim poziomie zaawansowania. W moich ocenach i wypowiedziach pozwolę się sobie skupić się na ocenie celu pracy, przeglądu literatury, przeprowadzonych syntez i opracowanych metod hodowli monokryształów, a ponadto analizie strukturalnej, badaniach biologicznych i katalizie za pomocą związków miedzi – to wszystko ze względu na zakres moich własnych kompetencji. Dodam jeszcze, że badań luminescencji i badań magnetycznych nie prowadzimy w Katedrze Chemii Nieorganicznej WCh PG, prosząc zawsze gdy to konieczne o współpracę z zaprzyjaźnionymi ośrodkami. *Moje uwagi, czy prośby o komentarz zaznaczyłam w treści recenzji kursywą.*

Po tych wszystkich wyjaśnieniach kolejny akapit rozpocznę od powszechnego w recenzjach prac doktorskich stwierdzenia, że praca doktorska mgr Katarzyny Choroby napisana została w klasyczny dla tego typu opracowań sposób. Jest to opasła księga zawierająca streszczenie, wykaz skrótów, krótkie wprowadzenie (1. Wstęp), część teoretyczną (rozdziały 2-4), cel i zakres pracy (rozdział 5), część doświadczalną (rozdział 5 oraz rozdział 6 z licznymi podrozdziałami), dyskusję wyników (rozdziały 7-11), podsumowanie (12), spis literatury (13) i sylwetkę autorki wraz z wykazem dorobku naukowego (14). Obszerny, 75-stronicowy aneks zestawia dane eksperymentalne – m.in. dane krystalograficzne i widma NMR. Praca została ponadto zaopatrzona w laminowaną zakładkę, na której znalazły się wzory otrzymanych związków i odpowiadające im w pracy symbole z podziałem na kompleksy poszczególnych metali.

W części teoretycznej doktorantka postanowiła odnieść się do wszystkich zagadnień, które potem pojawiły się w jej badaniach. Wstęp teoretyczny rozpoczęła od opisu metod syntezy stosowanych ligandów oraz analizy ich struktury. Dowiadujemy się jak wymiana pierścienia

pirydynowego 2,2':6',2"-terpirydyny na pierścień pirazynowy lub tiazolowy może wpływać na właściwości kompleksotwórcze powstających pochodnych. *Co ciekawe wśród około 15 związków kompleksowych zawierających pochodne 2,6-di(tiazol-2-yl)pirydyny otrzymanych przez autorkę doktoratu nie ma ani jednego, w którym występowałoby wiązanie metal-siarka w miejsce wiązania metal-azot. Czy może Pani rozważyć w odpowiedzi na recenzję czy istnieje możliwość otrzymania takich połączeń?* Doktorantka, zauważa, że w związku z obecnością dodatkowego atomu azotu, pochodne pirymidyny mogą tworzyć polimery koordynacyjne, co było obserwowane w literaturze. *Ciekawa jestem czy podczas badań własnych zauważyła Pani trudności w hodowli kryształów dla ligandów zawierających pierścienie pirymidynowe, które to trudności mogłyby świadczyć o powstawaniu różnych indywiduów i układów polimerycznych w roztworach?*

W kolejnych rozdziałach części literaturowej znalazło się zestawienie danych dotyczących znanych właściwości biologicznych, katalitycznych, luminescencyjnych, magnetycznych, związków koordynacyjnych metali przejściowych z ligandami terpirydynowymi. Doktorantka zdołała każdy z tych rozdziałów, zaopatrzyć w krótki ogólny wstęp, w którym wskazuje podstawowe mechanizmy działania cytotoksycznego kompleksów metali (wiązanie do DNA, generowanie reaktywnych form tlenu) mechanizm katalizy związkami miedzi czy też zupełnie odmienny problem powstawania przejść promienistych w kompleksach metali przejściowych z ligandami aromatycznymi. Jest zupełnie oczywiste, że przykłady ograniczone zostały wyłącznie do kompleksów terpirydyny. Pomimo dużego zróżnicowania tematów część teoretyczna jest zwięzła. Było to możliwe dzięki jednakowej organizacji podrozdziałów; po wprowadzeniu czytelnika w podstawowe definicje i zależności takie jak. sposób wiązania kompleksów metali do DNA (Rysunek 7, strona 23), konkretne dane dotyczące związków kompleksowych były zestawiane na rysunkach w tabelach i wykresach (Tabela 3, strona 31). W ten sposób na 45 stronach rozprawy doktorantce udało się uporządkować i zestawić dotyczące zakresu rozprawy dane z 228 publikacji oryginalnych i przeglądowych. Jest to imponujący stopień kompresji informacji, które jednocześnie pozostają zupełnie czytelne. Część teoretyczna służy również uzasadnieniu podjętych badań i wskazuje elementy nowości w działaniach podjętych w ramach pracy doktorskiej, które polegają głównie na modyfikacjach w obrębie ligandów. Mam bardzo niewielką liczbę drobnych uwag i pytania, które przytaczam poniżej w postaci listy:

- *co to znaczy, że reakcje sprzęgania „opierają się na odwodornieniu pirydyny” (strona 15)? Trudno mi sobie wyobrazić odwodornienie pirydyny, czy nie chodzi raczej o reakcje substytucji atomów wodoru, w pierścieniu pirydyny?*
- *w pierwszym akapicie tekstu zamieszczonego na stronie 30 brakuje moim zdaniem odnośnika literaturowego. Szkoda, że w akapicie nie został wymieniony przykład związku kompleksowego miedzi o LK=5, który interkaluje do DNA. W tym samym akapicie mowa o związku pięciokoordynacyjnym – należy raczej używać określenia związek miedzi o liczbie koordynacyjnej 5, podobnie w reszcie tekstu,*
- *na stronie 16 znajduje się informacja, którą potwierdza Rysunek 3, iż 4'-R-podstawione 2,2':6',2"-terpirydyny krystalizują w konfiguracji trans, trans atomów azotu – na schemacie 1 przedstawiono konfigurację cis, cis – tak jak w związkach kompleksowych. Na tej samej stronie jest mowa o minimalizowaniu oddziaływania pomiędzy atomami*

wodoru, a wolną parą elektronową azotu w sąsiadujących pierścieniach w konfiguracji trans – czy nie jest wprost przeciwnie, że to oddziaływanie jest maksymalne - minimum odległości, minimum energii cząsteczki, ale maksimum energii oddziaływania C–H---N?

- w całej części teoretycznej zauważyłam tylko kilka tzw. literówek - w tekście na stronie 28 i na rysunku na stronie 29 pojawia się współczynnik τ bez żadnej cyfry. Taki współczynnik nie został zdefiniowany w wykazie skrótów – to zapewne τ_5 , na stronie 42 mowa o elektronach walecyjnych zamiast o walencyjnych, na stronie 52 powinno być parametr Addisona, zamiast Adisona., i jeszcze jedna uwaga o podobnym charakterze - odmienione przez przypadki nazwisko Kröhnke – Kröhnkego piszemy bez apostrofu ponieważ to nie jest nieme e,
- czemu hydroliza cisplatyny następuje głównie wewnątrzkomórkowo (strona 20)? Czy transplatyna również wykazuje działanie cytotoksyczne?

W krótkim, lecz ważnym rozdziale „Cel i zakres pracy” doktorantka streszcza jakiego rodzaju badania zostały wykonane i słusznie twierdzi, że zakres prowadzonych prac był bardzo szeroki. Zadeklarowane i wykonane w ciągu kilku lat poszukiwanie zależności struktura-aktywność przesądza o naukowym charakterze prowadzonych prac. *To czego mi brakuje w tym rozdziale to zestawienie użytych ligandów i jonów metali – to właśnie tutaj umieściłabym Rysunek 22 - oraz sformułowanie chociaż jednej, nawet najbardziej ogólnej hipotezy w jaki sposób zmiany wprowadzane do cząsteczki ligandu mogą wpływać na właściwości otrzymywanych związków kompleksowych – ich struktury czy stałe trwałości.*

Część eksperymentalna zawiera przede wszystkim opis syntez kilkudziesięciu (46) związków kompleksowych metali przejściowych. Doktorantka rozpoczyna raport od ogólnego schematu prowadzonych reakcji oraz uwag dotyczących specyfiki syntez kompleksów poszczególnych metali - wraz z odpowiednimi odnośnikami literaturowymi tam gdzie to konieczne. W treści tego rozdziału Kandydatka starannie unika zbędnych powtórzeń grupując związki kompleksowe według zastosowanej metody syntezy. Wyniki przedstawia w postaci czytelnej Tabeli nr 12, w której zgodnie z regułami sztuki dla każdego związku podaje warunki prowadzenia reakcji, w której związek powstawał, wydajność reakcji i podstawową charakterystykę spektroskopową czyli widmo IR i NMR (dla związków diamagnetycznych) czy też MS (dla związków paramagnetycznych). Ten rozdział świadczy o wyjątkowej wręcz staranności doktorantki i ponownie – podobnie jak część literaturowa – o zdecydowanie ponadprzeciętnej umiejętności twórczego opracowywania dużej liczby danych. Otrzymane dane spektroskopowe IR i NMR korelują z sugerowaną strukturą związku i zaś piki masowe związków miedzi(II) wykazują bardzo dobrą zgodność z założoną masą molową. Większość z tych danych została zresztą partiami opublikowana w czasopiśmie o czym będzie jeszcze mowa w niniejszej recenzji. W rozdziale 6 opisano również szczegóły eksperymentalne prowadzonych badań fizykochemicznych, biologicznych oraz obliczeń kwantowo-chemicznych. W niektórych akapitach pojawiają się w tym miejscu informacje o współpracy z naukowcami z innych jednostek naukowo-badawczych. *Ciekawa jestem czy to oznacza, że jeżeli takiej informacji nie ma to kandydatka badania czy też obliczenia kwantowo-chemiczne przeprowadziła samodzielnie? Jeżeli tak to mój podziw dla zakresu prac prowadzonych przez doktorantkę jeszcze wzrasta, zaś jeżeli nie to uważam, że w pracy powinny się znaleźć oddzielne podziękowania dla wykonujących badania osób za udostępnienie i pomoc w dyskusji wyników.*

Drobna uwaga – za czasów, gdy prowadziłam badania przy użyciu hodowli komórkowych, a były to lata 90-te ubiegłego stulecia, otwory na płytkach nazywano studzienkami (wells) a nie dołkami, ale być może to się zmieniło.

Ze względu na szeroki zakres prowadzonych badań najobszerniejszą część pracy doktorskiej stanowi dyskusja wyników. Trudno tutaj o jakiegokolwiek uproszczenia ponieważ dla związków poszczególnych metali przeprowadzono badania o zupełnie odmiennym charakterze. Jedynym, wspólnym dla wszystkich kompleksów elementem jest otwierające dyskusję zestawienie danych strukturalnych. Zamieszczone w aneksie dane pozwalają stwierdzić, że Kandydatka osiągnęła dużą biegłość w hodowli kryształów odpowiednich do badań rentgenostrukturalnych; współczynniki rozbieżności przedstawionych rozwiązań nie przekraczają 6,5%, a na ogół wynoszą około 3-4% chociaż zdecydowaną większość pomiarów prowadzono w temperaturze pokojowej. Doktorantka pogrupowała otrzymane związki według liczby koordynacyjnej centralnego jonu metalu i zanalizowała geometrię centrów koordynacyjnych posługując się współczynnikami strukturalnymi oraz wymieniła istotne z jej punktu widzenia oddziaływania wewnątrz- i międzycząsteczkowe, które mogły się przyczynić do takiej a nie innej konformacji ligandu w cząsteczce związku. Opisy są bardzo drobiazgowe, zaopatrzone w odpowiednie rysunki i tabele. Doktorantka zademonstrowała dogłębną znajomość parametrów służących do opisu struktur, takich jak parametry τ Addisona i Okuniewskiego oraz parametry Σ , Θ , CShM, oraz szeroką wiedzę na temat klasyfikacji słabych oddziaływań międzycząsteczkowych. Nie chcę powtarzać tego co pisała Kandydatka w swojej pracy dlatego od razu przedstawię swoje uwagi i pytania:

- *wydaje mi się, że w celu interpretacji wkładu różnych słabych oddziaływań w powstawanie ostatecznej struktury molekularnej związku należałoby się posłużyć obliczeniami kwantowo chemicznymi. Energia słabych oddziaływań CH---X, gdzie X to N lub nawet S jest bardzo niewielka (poniżej 3 kcal/mol) i nie można jej rozpatrywać jako głównego wkładu sterującego wzajemnym ułożeniem pierścieni w badanych układach. Tym bardziej, że podczas wyplaszczania układu pierścieniowego pojawiają się oddziaływania odpychające pomiędzy atomami wodoru sąsiadujących pierścieni co doktorantka ilustruje na Rysunku 28. Podobnie odnośnie stwierdzenia na stronie 113, iż kąt dwuścienny pomiędzy pierścieniami ligandu wymusza określone upakowanie cząsteczek chciałabym zauważyć, że można wyobrazić sobie sytuację przeciwną, iż to właśnie upakowanie i możliwość wytworzenia określonych oddziaływań międzycząsteczkowych mogą wymuszać określoną konformację cząsteczki w ciele stałym. Ponieważ w celu interpretacji przejść elektronowych geometrie wybranych kompleksów Re były optymalizowane w próżni za pomocą metod kwantowo-chemicznych, ciekawa jestem czy konformacja podstawników w zoptymalizowanych w próżni strukturach nie uległa zmianom?*
- *Czy może Pani podczas obrony przedstawić charakter wskazanych przez Panią oddziaływań Cl--- π (str. 94) lub Au-Cl--- π (str. 99) Oddziaływanie anion--- π , jest od dość ciekawym zagadnieniem w chemii supramolekularnej, ale chyba nie o takie oddziaływanie tutaj chodzi,*

- *zbliżenie niekoordynujących jonów heksafluorofosforanowych do atomów złota jest zapewne wynikiem oddziaływań głównie jonowych, na co dodatkowo wskazują duże elipsoidy drgań termicznych atomów fluoru jonów PF_6^- w opisywanych strukturach kompleksów złota(III) (Rysunek 31). Doszukiwanie się tu tworzenia wiązania koordynacyjnego jest moim zdaniem niepotrzebne, ale i tę tezę można potwierdzić lub odrzucić wyznaczając rząd wiązania metodami chemii teoretycznej. Od razu dodam, iż nie domagam się wykonywania tych obliczeń ponieważ nie wydaje mi się, aby była to informacja kluczowa dla właściwości tych związków. Do dyskusji na obronie pozostawiam moją sugestię, że w opisie struktur pojawia się nieco „na siłę” opis oddziaływań kierunkowych tam gdzie mamy do czynienia z oddziaływaniem głównie elektrostatycznym,*
- *Na stronie 96 znalazło się stwierdzenie, iż oddziaływania metalofilowe występujące w kryształach związków platyny mogą utrudniać interkalację do DNA. Ja bym raczej ujęła to w ten sposób, że oddziaływania metalofilowe utrudniają wykorzystanie tych związków w badaniach biologicznych ponieważ mają duży wpływ na ich rozpuszczalność. W związku z powyższym przejście kompleksów Pt do roztworu, a co za tym idzie przedostanie się do komórek oraz jakiegokolwiek oddziaływanie z DNA staje się niemożliwe. Ten problem opisuje zresztą Kandydatka w rozdziale poświęconym badaniom biologicznym.*

Moje uwagi wskazują głównie na to, że Doktorantka, dobrze rozumiejąc naturę oddziaływań międzycząsteczkowych, przeskakuje w swoich wyjaśnieniach od razu od ogólnych zjawisk, takich jak rozkład ładunku, konformacja cząsteczki, rozpuszczalność związku, do bardzo szczegółowych opisów.

Badania biologiczne związków Pt(II), Au(III) i Cu(II) oprócz oznaczenia ich cytotoksyczności względem kilku linii komórkowych objęły też próby poszukiwania mechanizmów tego toksycznego działania. Do oznaczania cytotoksyczności związku zostały wyselekcjonowane na podstawie stabilności w buforze fosforanowym – we wstępnych testach odrzucono trudnorozpuszczalne związki platyny, które ulegały wytrąceniu z roztworu wodnego. Ograniczając liczbę zmiennych w poszukiwaniu zależności struktura-aktywność, do testów cytotoksyczności wybrano związki kompleksowe zawierające trzy ligandy, które były dostępne zarówno wśród kompleksów Pt(II) jak i Au(III). Ze względu na rzadko spotykaną wśród kompleksów z pochodnymi terpirydyny płaskokwadratową geometrię kompleksów Cu(II) zbadano też aktywność biologiczną szeregu kompleksów miedzi(II) o różnej geometrii koordynacyjnej. Jako związek referencyjny zastosowano cisplatynę. *Nie znalazłam natomiast informacji o badaniach przeprowadzonych dla samych ligandów – czy takie badania były kiedykolwiek prowadzone? Myślę, że należałoby o tym wspomnieć.*

Wartości IC_{50} zestawiono w Tabeli 23 i omówiono na stronach 129-131. Do badań mechanistycznych wytypowano kompleksy wykazujące względnie wysoką toksyczność w stosunku do komórek nowotworowych i względnie niską w stosunku do komórek zdrowych. Badano indukcję apoptozy, interkalację do DNA, generowanie reaktywnych form tlenu oraz, dla pochodnych wykazujących własną fluorescencję, miejsce kumulacji związku w komórce. Wszystkie badane związki powodowały wzrost liczby komórek apoptycznych w porównaniu do kontroli oraz w porównaniu do związku referencyjnego, którym była w tym badaniu

doksorubicyna. Jednocześnie liczba komórek nekrotycznych utrzymywała się na poziomie niższym niż ta wywoływana przez dodatek doksorubicyny do hodowli co, jak podkreśla sama Doktorantka, jest zjawiskiem korzystnym. W badaniach mikroskopowych stwierdzono wnikanie wszystkich czterech fluoryzujących związków Au(III) i Pt(II) do komórek i kumulację dwóch z nich w jądrze komórkowym. Aż dla czternastu związków Au(III), Pt(II) i Cu(II) wyznaczono pozorne stałe wiązania do DNA i wskazano związki, dla których prawdopodobnym mechanizmem działania toksycznego jest interkalacja do DNA. *Nie bardzo zrozumiałam czemu eksperyment w warunkach zwiększonej siły jonowej powtórzono akurat dla związku Pt(II), a nie dla wybranego związku Au(III) skoro to właśnie związki złota(III) były „podejrzewane” o silniejsze oddziaływania elektrostatyczne z DNA (str. 139)?* Dla wybranych związków złota i miedzi stwierdzono eksperymentalnie generowanie RTF. Najsilniejsze właściwości w tym względzie wykazywał płaskokwadratowy kompleks **Cu8** co może sugerować szczególne właściwości katalityczne związków miedzi o tej właśnie geometrii. *Jestem zwolennikiem tezy o szczególnych predyspozycjach płaskokwadratowych kompleksów miedzi(II) do przyspieszania reakcji redoks z udziałem związków tlenu, ponieważ natknęłam się na nie w badaniach własnych [A. Mielcarek et al., Dalton Trans. 48 (2019) 17780-1779]. Czy zastanawiała się Pani czemu akurat taka geometria predestynuje związki Cu(II) do wysokiej aktywności w podobnych reakcjach?*

Rozdział 9 pracy doktorskiej poświęcony został badaniom reakcji utleniania alkanów i alkoholi z udziałem jedenastu związków kompleksowych miedzi(II) z ligandami triiminowymi. Dane przedstawione na Rysunkach 57 i 58 oraz w Tabeli 22 pozwalają wybrać związki o największej aktywności katalitycznej (**Cu13** w reakcji utleniania alkoholi) natomiast, ku mojemu lekkiemu rozczarowaniu, płaskokwadratowy kompleks miedzi(II) **Cu8** nie został w tych testach uwzględniony. *Myszę, że w przyszłości warto do puli przebadanych związków dołożyć jeszcze ten nietypowy związek kierując się chociażby wynikami własnych badań biologicznych. Nie udało mi się również na podstawie lektury pracy doktorskiej ustalić dokładnego składu mieszanin reakcyjnych m.in stężenia kwasu azotowego, który wobec niewielkich stężeń związków kompleksowych w roztworach mógł prowadzić do ich rozkładu – czy mogę prosić o uzupełnienie tych informacji w odpowiedzi na recenzję. O dodatku kwasu azotowego wspomniano zresztą tylko w rozdziale 9 – nie został on wymieniony jako składnik mieszanin reakcyjnych w opisie części eksperymentalnej. Myszę też, że w związku z obecnością kwasu azotowego w mieszaninach reakcyjnych, jako związek odniesienia warto zastosować w badaniach katalizy azotan(V) miedzi(II).*

Praca doktorska mgr Katarzyny Choroby zawiera obszerne rozdziały poświęcone badaniom właściwości optycznych związków renu oraz właściwości magnetycznych związków kobaltu. Oprócz badań podstawowych służących do określenia charakteru stanów wzbudzonych, w których autorka posłużyła się pomiarami widm UV-Vis i pomiarami luminescencji oraz obliczeniami kwantowo-chemicznymi TD-DFT, przeprowadzono też badania o charakterze aplikacyjnym. Ze związków kompleksowych renu wytworzono warstwy na podłożach szklanych i określono ich fotoluminescencję oraz skonstruowano diody, które wykazywały elektroluminescencję w zakresie światła widzialnego o barwie pomarańczowej lub czerwonej. Ciekawym wnioskiem było dostrzeżenie zależności pomiędzy charakterem podstawnika R, a intensywnością elektroluminescencji. *Nie bardzo rozumiem określenie „silnie N-donorowe podstawniki” (str. 191/192) – czy nie jest to błąd i nie powinno być np. „elektrodonorowe”*

zamiast „*N-donorowe*”? W ramach pracy doktorskiej przeprowadzono wstępne badania właściwości emisyjnych związków Pt(II) i Au(III) jednak ze względu na ich słabą emisyjność badań nie kontynuowano. Wspomnę jeszcze tylko, iż badania magnetyczne przeprowadzone dla czterech związków kobaltu(II) potwierdziły wysokospinową konfigurację centrów magnetycznych.

Rozprawę kończy sześciostronicowe podsumowanie i spis literatury zawierający 355 pozycji. Rozprawa jest tak obszerna, że doktorantka postanowiła wskazać w podsumowaniu jedynie najważniejsze osiągnięcia. Spis literatury został przygotowany starannie, podobnie jak cała reszta rozprawy, i zawiera głównie adekwatne prace oryginalne.

Opisany w rozprawie dorobek autorki doktoratu (str. 220-222) jest wyjątkowo imponujący w odniesieniu do etapu kariery naukowej i obejmuje 22 publikacje z szeroko pojętej dziedziny chemii nieorganicznej. Dodatkowo doktorantka wyróżniła wśród publikacji prace bezpośrednio związane z przedłożoną pracą doktorską. Tych prac jest aż jedenaście – wszystkie skrupulatnie opisujące prowadzone badania i opublikowane w większości w czasopiśmie Dalton Transactions. Pani mgr Katarzyna Choroba jest pierwszym autorem większości tych prac (7 pozycji), a ponieważ pełniła niedawno rolę autora korespondencyjnego wierzę, że potrafi prowadzić dyskurs naukowy z recenzentami publikacji naukowych (K. Choroba et al., Eur. J. Med. Chem., 2021, 218, 113404).

Większość uwag zawartych w mojej recenzji ma charakter drobny, wręcz drobiazgowy. Poziom recenzowanej pracy doktorskiej jest bardzo wysoki, szeroko zakrojone badania zostały dobrze udokumentowane, a wnioski są zrzęgółowe i poprawne. Praca została przygotowana w sposób niezwykle staranny Jeszcze raz chciałabym zwrócić uwagę na szczególną zdolność Kandydatki do dokonywania syntezy i porządkowania wielu informacji w dostępnej formie. Zgodnie z przyjętymi przez Doktorantkę założeniami przedstawiona przez nią rozprawa stanowi cenne źródło wiedzy o właściwościach nowych kompleksów miedzi, złota, platyny, renu i kobaltu z ligandami triiminowymi. Zebrane informacje pozwalają w racjonalny sposób modyfikować strukturę ligandów tak, aby uzyskać pożądane właściwości związków kompleksowych w różnych aspektach ich potencjalnych zastosowań. Dorobek naukowy Doktorantki jest zdecydowanie ponadprzeciętny, a publikacje, w których tworzeniu uczestniczyła spotykają się z żywym zainteresowaniem społeczności naukowej. W chwili obecnej prace te doczekały się 138 obcych cytowań według bazy Scopus. Powyższe podsumowanie skłoniło mnie do złożenia wniosku o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Katarzyny Choroby, który pojawi się w końcowym akapicie recenzji.

Stwierdzam, iż przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. nr 65 poz. 595 z 2003 r. z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie mgr Katarzyny Choroby do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto w związku z wysoką jakością merytoryczną i szerokim zakresem badań kompetentnie opisanych w przedłożonej mi do oceny pracy doktorskiej wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej rozprawy.

Anna Dolega