



UNIwersYTET GDAŃSKI



WYDZIAŁ CHEMII
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej



80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, ☎ (58) 523-54-60, 📠 (58) 523-50-60, ✉ dagmara.jacewicz@ug.edu.pl

Dr hab. Dagmara Jacewicz, prof. UG

Gdańsk, 27 lipiec 2017 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Wojciecha Jankowskiego pt. "Badania kwantowo-chemiczne kompleksów wybranych alkaloidów z jonami cynku(II) i miedzi(II)"

Przesłana mi do oceny rozprawa doktorska mgr Wojciecha Jankowskiego została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Marcina Hoffmanna w Pracowni Chemii Kwantowej Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Przedłożona praca dotyczy interesujących zagadnień dotyczących badań kwantowo-chemicznych nad sposobami koordynacji jonów cynku(II) i miedzi(II) z wybranymi alkaloidami.

Alkaloidy to grupa związków organicznych, głównie pochodzenia roślinnego, zawierających w cząsteczce atom (lub atomy) azotu nadający im charakter zasadowy lub obojętny, które wykazują aktywność biologiczną, najczęściej działają toksycznie na organizmy ludzi i zwierząt. Jednakże wiele toksycznych alkaloidów podawanych w odpowiednio małych dawkach działa terapeutycznie i może pobudzać układ nerwowy, pracę serca oraz układ oddechowy.

Alkaloidy dzieli się zasadniczo na 3 grupy: alkaloidy prawdziwe, zawierające atom azotu najczęściej w układzie heterocyklicznym, protoalkaloidy zawierające atom azotu najczęściej w łańcuchu bocznym oraz pseudoalkaloidy których atom azotu nie pochodzi od aminokwasu. Zaliczana do alkaloidów właściwych nikotyna na poziomie komórkowym działa na cholinergiczne receptory nikotynowe, mózgowo (nAChR) otwierając kanały jonowe dla jonów sodu, potasu a także częściowo jonów wapnia co wywołuje pobudzenie neuronów. Podobne działanie występuje w zwojach autonomicznych i w złączy nerwowo-mięśniowym. Pobudzenie receptorów wywołuje skurcz mięśni szkieletowych. Z kolei anabazyna, która zaliczana jest również do alkaloidów właściwych, należy do antagonistów nikotynowego receptora acetylocholinyl. Jest głównym alkaloidem tytoniu sinego (*Nicotiana glauca*), występuje w tytoniu szlachetnym w znacznie mniejszych



UNIWERSYTET GDAŃSKI



WYDZIAŁ CHEMII
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej



80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, ☎ (58) 523-54-60, 📠 (58) 523-50-60, ✉ dagmara.jacewicz@ug.edu.pl

ilościach niż nikotyna. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że zarówno anabazyna jak i nikotyna oraz ich pochodne stosowane są w terapii uzależnienia od palenia tytoniu.

Związkiem zaliczanym do pseudoalkaloidów jest kolchicyna, która otrzymywana jest głównie z różnych gatunków zimowitu (*Colchicum*). Działa ona niszcząco na wrzeciono kariokinetyczne w czasie mitozy lub mejozy oraz na cytoszkielet komórki, poprzez uniemożliwianie polimeryzacji mikrotubul. Prowadzi to do nierozdzielenia chromosomów do komórek potomnych i tym samym zwiększenia w nich liczby chromosomów. Stąd kolchicyna wykorzystywana jest głównie w rolnictwie do wytwarzania poliploidów.

Z uwagi na udowodnioną aktywność biologiczną związków będących przedmiotem zainteresowań Doktoranta dużo uwagi poświęca się projektowaniu nowych związków koordynacyjnych w tym: kompleksów jonów Cu(II) i Zn(II), w których to rolę ligandów pełnią alkaloidy.

Poddana ocenie rozprawa nie stanowi klasycznego układu pracy doktorskiej, stanowi zaś spójny tematycznie zbiór 3 artykułów opublikowanych w prestiżowych czasopismach z listy filadelfijskiej, co jest zgodne z Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455, art. 13, ust. 2.

W obszernym 48-stronicowym autoreferacie Doktorant oprócz streszczenia napisanego w języku polskim i angielskim, przedstawił również cel pracy, wprowadzenie do tematyki, metodologię i dyskusję najważniejszych wyników oraz wnioski, po których znajduje się bibliografia zawierająca 108 odnośników literaturowych. W mojej opinii dobór źródeł jest adekwatny do prezentowanej tematyki badawczej i zawiera najnowsze doniesienia literaturowe z tej dziedziny.

We wprowadzeniu, w sposób zwięzły Doktorant wprowadza czytelnika w podstawową wiedzę dotyczącą alkaloidów prawdziwych: anabazyny oraz pochodnych nikotyny, a także pseudoalkaloidu: kolchicyny oraz ich sposobu koordynacji z jonami metali.

Kolejne rozdziały to cel rozprawy doktorskiej oraz metodologia. Według mojej opinii celowość podjętej tematyki badawczej oraz metodologia prowadzonych badań została przedstawiona w sposób jasny i szczegółowy. Mgr Wojciech Jankowski postawił sobie za cel zbadanie możliwych sposobów koordynacji jonów cynku(II) przez cząsteczki anabazyny oraz kolchicyny, następnie zbadanie konformacji kompleksów laktamu,



tiolaktamu oraz selenolaktamu nikotyny z chlorkiem cynku(II) a także zbadanie możliwych sposobów koordynacji jonów miedzi(II) przez cząsteczki anabazyny. Wszystkie przeprowadzone badania Doktorant wykonał przy użyciu metod chemii komputerowej. Obliczenia zostały wykonane z zastosowaniem teorii funkcjonału gęstości DFT (Density Functional Theory) przy użyciu programu Gaussian 09. Z kolei badania, które wymagały uwzględnienia wpływu rozpuszczalnika na badane związki koordynacyjne zostały przeprowadzone przy użyciu ciągłego modelu rozpuszczalnika (PCM- Polarizable Continuum Model) z odpowiednio dobranym rozpuszczalnikiem.

Autor dzięki badaniom kwantowo-chemicznym wykazał, że najbardziej korzystne energetycznie struktury związków koordynacyjnych jonów Zn(II) i Cu(II) z anabazyną charakteryzują się obecnością jednej lub dwóch cząsteczek anabazyny w sferze koordynacyjnej związanej z jonem metalu poprzez donorowy atom azotu pierścienia piperydynowego. Bardzo interesującym przypadkiem, na który Doktorant zwrócił uwagę, jest fakt, że anabazyna może wykazywać 2 potencjalne sposoby koordynacji jonów miedzi(II): w pierwszym przypadku, anabazyna koordynuje z jonem miedzi(II) poprzez atom azotu pierścienia pirydynowego, natomiast w drugim przypadku anabazyna koordynuje z jonem miedzi(II) poprzez atom azotu pierścienia piperydynowego. Następnie autor wskazał najbardziej korzystne energetycznie struktury dla laktamu, tiolaktamu i selenolaktamu nikotyny. Dzięki tym badaniom Doktorant wykazał, że w utworzonych związkach koordynacyjnych laktamu, tiolaktamu i selenolaktamu nikotyny z chlorkiem cynku(II) struktury laktamu i tiolaktamu ulegają niewielkiej zmianie, a struktura selenolaktamu jest praktycznie niezmieniona.

Badania eksperymentalne stanowią ważny punkt rozwoju nauki, pozwalający na weryfikację hipotez stawianych przez naukowców. Obecnie obok technik eksperymentalnych stosuje się techniki komputerowe, aby lepiej zrozumieć sposoby oddziaływania jonów metali przejściowych z wybranymi do badań ligandami. Dlatego też na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż badania nad właściwościami kompleksotwórczymi Pana mgr Wojciecha Jankowskiego były prowadzone we współpracy z grupą eksperymentatorów z Zakładu Chemii Związków Heterocyklicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Umożliwiło to Doktorantowi porównanie wyników badań eksperymentalnych z teoretycznymi. Obliczenia kwantowo-chemiczne



wykonane przez Doktoranta w istotny sposób uzupełniły informacje uzyskane na podstawie badań eksperymentalnych nowo otrzymanych związków koordynacyjnych.

Dla związków kompleksowych tiolaktamu i selenolaktamu nikotyny z jonami cynku(II) zostały wykonane badania krystalograficzne. Wyniki tych badań porównano z wynikami badań kwantowo-chemicznych. Doktorant wykazał, że parametry geometryczne struktur badanych związków kompleksowych wyznaczone na podstawie badań eksperymentalnych pozostają w zgodzie z danymi otrzymanymi metodami teoretycznymi. Natomiast struktura kryształu kompleksu laktamu nikotyny z jonami cynku(II) nie została zbadana, ze względu na fakt, iż nie otrzymano monokryształu odpowiedniego do badań dyfraktometrycznych. Z badań kwantowo-chemicznych wynika, że struktura kompleksu laktamu nikotyny z jonem cynku(II) byłaby bardziej podobna do struktury kompleksu tiolaktamu nikotyny niż selenolaktamu nikotyny z jonami cynku(II).

Następnie autor porównał eksperymentalnie otrzymane wartości przesunięć chemicznych widm ^1H oraz ^{13}C NMR dla kompleksów kolchicyny z wartościami obliczonymi - otrzymane wartości różniły się od siebie. W mojej opinii wyniki te różniły się, ze względu na to, że typ koordynacji kationu centralnego w zbadanym eksperymentalnie związku koordynacyjnym był inny niż w założonym modelu teoretycznym. Z kolei w otrzymanych związkach kompleksowych jonów cynku(II) z kolchicyną wykonując analizę konformacji siedmioczłonowych pierścieni niearomatycznych kolchicyny autor ustalił, że pierścienie te przyjmują konformację skręconego krzesła lub skręconej łódki. Wykazał również, że koordynacja jonów cynku(II) przez kolchicynę nie wpływa na konformację jej pierścienia siedmioczłonowego.

W mojej opinii warto byłoby dodatkowo przebadać oddziaływanie kationów Zn(II) i Cu(II) z *nor*-nikotyną, aby porównać jak wpływa w cząsteczce nikotyny w pierścieniu pirolidynowym obecność grupy metylowej związanej bezpośrednio z atomem azotu w porównaniu z obecnością atomu wodoru połączonego bezpośrednio z atomem azotu w pierścieniu pirolidynowym w cząsteczce *nor*-nikotyny na tworzone układy koordynacyjne i populację konformerów.

Należy podkreślić, że rozprawa doktorska uwzględnia wyniki, które zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, takich jak: Polyhedron czy Journal of Molecular Modeling. Oznacza to, że wyniki badań



Doktoranta poddane zostały już ocenie merytorycznej przez recenzentów poszczególnych artykułów. Po dołączonych publikacjach przedstawione zostały oświadczenia współautorów o ich udziale w poszczególnych pracach naukowych. Oświadczenia Doktoranta oraz współautorów o wkładzie w powstaniu publikacji są bardzo ważnym elementem oceny rozprawy doktorskiej, gdyż publikacje wchodzące w skład dysertacji są wieloautorskie. Na ich podstawie można stwierdzić, że Pan mgr Wojciech Jankowski był odpowiedzialny w 3 opublikowanych artykułach za: zaplanowanie i wykonanie obliczeń kwantowo-chemicznych, dyskusję wyników oraz przygotowanie części manuskryptu dotyczącej obliczeń kwantowo-chemicznych. Należy tutaj również podkreślić fakt, iż w jednej z tych publikacji Doktorant prowadził korespondencję z edytorem oraz dokonał poprawy manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów. Z tego też względu nie mam większych zastrzeżeń dotyczących merytorycznej strony wyników badań przedstawionych w autoreferacie. Jednakże czytając rozprawę doktorską nasunęło mi się kilka pytań, które poniżej wymienię:

- 1) W pracy opisano badania dotyczące możliwych sposobów koordynacji jonów cynku(II) przez cząsteczki anabazyny oraz kolchicyny, a także badania dotyczące możliwych sposobów koordynacji jonów miedzi(II) przez cząsteczki anabazyny. Zastanawia mnie fakt, dlaczego nie zbadano oddziaływania kolchicyny z jonami Cu(II) podobnie jak to miało miejsce z jonami Zn(II)?
- 2) Czy na podstawie uzyskanych wyników badań można wyciągnąć wnioski odnośnie zależności między budową liganda, a jego właściwościami kompleksotwórczymi? Jeżeli tak to jakie?
- 3) Czy istnieje zależność pomiędzy stałą pK_a atomu azotu pierścienia pirydynowego oraz pirolidynowego, a powinowactwem do jonu metalu?
- 4) Na stronie 15/16 Doktorant pisze "...Początkowe badania eksperymentalne wykorzystujące miareczkowanie potencjometryczne wykazały, że możliwe są trzy typy interakcji anabazyny zarówno z jonami cynku (II) jak i jonami miedzi (II). Kompleksy z jonami cynku(II) mogły składać się z: (i) jednej cząsteczki anabazyny, dwóch jonów azotanowych pochodzących z soli cynku użytej podczas syntezy kompleksu oraz cząsteczki wody z rozpuszczalnika; (ii) dwóch cząsteczek anabazyny, jonu azotanowego oraz jonu wodorotlenowego; (iii) dwóch cząsteczek anabazyny oraz dwóch jonów



wodorotlenowych. Kompleksy z jonami miedzi (II) mogły dodatkowo w swojej strukturze zawierać: (i) dwie cząsteczki anabazyny oraz dwa jony azotanowe pochodzące z soli miedzi użytej do syntezy kompleksu; (ii) dwie cząsteczki anabazyny oraz dwa jony wodorotlenowe; (iii) jedną cząsteczkę anabazyny, jon wodorotlenowy, jon azotanowy oraz cząsteczkę wody z rozpuszczalnika...". W mojej opinii wyniki pomiarów potencjometrycznych nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków odnośnie udziału jonów azotanowych(V) w budowie związku kompleksowego w roztworze. Takie informacje możemy natomiast uzyskać na podstawie analizy danych spektrometrycznych lub wyników pomiarów dyfraktometrycznych kompleksów w fazie stałej. Proszę Doktoranta o ustosunkowanie się do mojego komentarza.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska prezentuje wysoki poziom badań naukowych i zawiera wiele elementów nowości naukowej. Cel pracy został zrealizowany, a uzyskane wyniki sugerowały kierunek badań eksperymentalnych nowo otrzymanych związków koordynacyjnych. Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym językiem, zawiera jednak kilka błędów stylistycznych i językowych, np. na stronie 27/28 Doktorant używa pojęcia „struktury krystalograficzne” według mnie powinno być napisane - struktury krystaliczne lub struktura kryształu. Na Stronie 27 Doktorant pisze: „...W pierwszej kolejności sprawdziłem jak zmienił się kąt torsyjny między pierścieniami laktamów po koordynacji i utworzeniu polimeru, a także porównałem otrzymane struktury kompleksowe ze strukturami krystalograficznymi...” W mojej opinii chodziło raczej o porównanie parametrów geometrycznych struktur obliczonych metodami teoretycznymi oraz wyznaczonych na podstawie pomiarów dyfraktometrycznych. Jednakże wymienione błędy nie umniejszają wartości tej pracy. Autor pisząc tekst podpira się danymi ujętymi w postaci tabel i wykresów, przez co praca staje się bardziej obrazowa i mniej monotonna dla czytelnika. Analiza i opis problematyki zawartej w pracy wskazują, że jej autor dobrze posługuje się nomenklaturą z dziedziny chemicznej. Doktorant w mojej opinii ma wszelkie cechy dobrego badacza bowiem dla przeprowadzenia wnikliwej i krytycznej analizy otrzymanych wyników autor musiał posiadać wiedzę z różnych dziedzin.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa spełnia w pełni ustawowe i zwyczajowe kryteria stawiane



UNIwersytet GDAŃSKI



IN MARI VIA TUA

WYDZIAŁ CHEMII

Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej



CHEMIA UG

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, ☎ (58) 523-54-60, ☎ (58) 523-50-60, ✉ dagmara.jacewicz@ug.edu.pl
rozprawom doktorskim i wnoszę do rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu wnioszek o dopuszczenie rozprawy doktorskiej mgr Wojciecha Jankowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dagmara Jacewicz