

AUTOREFERAT

**SYNTEZA, BADANIA STRUKTURY, WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNYCH
I BIOLOGICZNYCH KARBOKSYLANOWYCH KOMPLEKSÓW WYBRANYCH
JONÓW METALI BLOKU d (OKSOWANADU(IV), KOBALTU(II), NIKLU(II),
MIEDZI(II) ORAZ CYNKU), ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM
KOMPLEKSÓW OKSOWANADU(IV)**

dr Dariusz Wyrzykowski

UNIWERSYTET GDAŃSKI, WYDZIAŁ CHEMII

Spis treści

1. Dane personalne	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	3
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)	3
A. Tytuł osiągnięcia naukowego	3
B. Cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	4
C. Omówienie celu naukowego prac wymienionych w podpunkcie 4. B) i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	9
I. Wprowadzenie	9
II. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	10
a) Badania trwałości kompleksów karboksylanowych w roztworach przy wykorzystaniu techniki izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego	10
b) Synteza, struktura oraz właściwości fizykochemiczne kompleksów karboksylanowych	19
c) Aktywność przeciwutleniająca kompleksów karboksylanowych (badania chemiczne)	30
d) Aktywność biologiczna kompleksów karboksylanowych	31
e) Podsumowanie	39
f) Literatura	42
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	46
5.1. Dalsze plany naukowe	49

1. Imię i nazwisko: Dariusz Wyrzykowski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- 2007 r. – **stopień doktora nauk chemicznych**, Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii

Tytuł rozprawy doktorskiej: „**Struktura, właściwości magnetyczne i termiczne tetrahalogenożelazianów(III) z kationami azotowych zasad organicznych**”

Promotor: prof. dr hab. Zygmunt Warnke

- 2002 r. – **tytuł zawodowy magistra**, Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii
Opiekun naukowy: dr Grażyna Wawrzyniak

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

<i>Stanowisko</i>	<i>Okres</i>	<i>Jednostka</i>
Studium Doktoranckie	2002 -2007	Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański
Asystent	2007 - 2008	Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański
Adiunkt	od 2008	Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

A) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Synteza, badania struktury, właściwości fizykochemicznych i biologicznych karboksylanowych kompleksów wybranych jonów metali bloku d (oksowanadu(IV), kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) oraz cynku), ze szczególnym uwzględnieniem kompleksów oksowanadu(IV)

B) Cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

[H1] D. Wyrzykowski*, L. Chmurzyński, "Thermodynamics of citrate complexation with Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} and Zn^{2+} ions", *J. Therm. Anal. Calorim.*, 102 (2010) 61 – 64.

(IF₂₀₁₀ = 1,752)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów kalorymetrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **80%**.

[H2] D. Wyrzykowski*, J. Czupryniak, T. Ossowski, L. Chmurzyński, "Thermodynamic interactions of the alkaline earth metal ions with citric acid", *J. Therm. Anal. Calorim.*, 102 (2010) 149 – 154.

(IF₂₀₁₀ = 1,752)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów kalorymetrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **70%**.

[H3] D. Wyrzykowski*, J. Pranczk, D. Jacewicz, A. Tesmar, B. Pilarski, L. Chmurzyński, "Investigations of ternary complexes of Co(II) and Ni(II) with oxydiacetate anion and 1,10-phenanthroline or 2,2'-bipyridine in solutions", *Cent. Eur. J. Chem.*, 12 (2014) 107 – 114.

(IF₂₀₁₄ = 1,329)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, współudziale w syntezie związków kompleksowych, wykonaniu pomiarów potencjometrycznych oraz konduktometrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **50%**.

[H4] D. Wyrzykowski*, A. Kloska, J. Pranczk, A. Szczepańska, A. Tesmar, D. Jacewicz, B. Pilarski, L. Chmurzyński, "Physicochemical and biological properties of oxovanadium(IV), cobalt(II) and nickel(II) complexes with oxydiacetate anions", *Biol. Trace Elem. Res.*, 164 (2015) 139 – 149.

(IF₂₀₁₅ = 1,798)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, współudziale w wykonaniu pomiarów potencjometrycznych oraz konduktometrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **30%**.

[H5] D. Wyrzykowski*, J. Pranczk, D. Jacewicz, A. Tesmar, B. Pilarski, L. Chmurzyński, "Investigations of ternary complexes of Co(II) and Ni(II) with thiodiacetate anion and 1,10-phenanthroline or 2,2'-bipyridine in aqueous solutions", *Open Chem.* 13 (2015) 369 – 375.

(IF₂₀₁₆ = 1,027)**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów potencjometrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników,

współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **50%**.

**** Dla czasopisma *Open Chemistry (Open Chem)*- wcześniej *Central European Journal of Chemistry (Cent. Eur. J. Chem.)* impact factor dostępny jest od roku 2016.**

[H6] A. Tesmar, D. Wyrzykowski*, D. Jacewicz, K. Żamojć, J. Pranczk, L. Chmurzyński, "Buffer contribution to formation enthalpy of copper(II)–bicine complex determined by isothermal titration calorimetry method", *J. Therm. Anal. Calorim.*, 126 (2016) 97 – 102. (IF₂₀₁₆ = 1,953)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów kalorymetrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **50%**.

[H7] D. Wyrzykowski*, D. Zarzeczńska, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, „Investigation of copper(II) complexation by glycylglycine using isothermal titration calorimetry”, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 105 (2011) 1043 – 1047. (IF₂₀₁₁ = 1,604)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów kalorymetrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **70%**.

[H8] D. Wyrzykowski*, B. Pilarski, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, "Investigation of metal-buffer interactions using isothermal titration calorimetry", *J. Therm. Anal. Calorim.*, 111 (2013) 1829 – 1836. (IF₂₀₁₃ = 2,206)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów kalorymetrycznych oraz potencjometrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **70%**.

[H9] D. Wyrzykowski*, I. Anusiewicz, B. Pilarski, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, "Investigations of coordinating properties of oxydiacetate and thiodiacetate anions towards Zn²⁺ ions in solutions", *Inorg. Chim. Acta*, 405 (2013) 163 – 168. (IF₂₀₁₃ = 2,041)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów kalorymetrycznych oraz potencjometrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **60%**.

[H10] D. Wyrzykowski*, A. Tesmar, D. Jacewicz, J. Pranczk, L. Chmurzyński, "Zinc(II) complexation by some biologically relevant pH buffers", *J. Mol. Recognit.*, 27 (2014) 722 – 726. (IF₂₀₁₄ = 2,151)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów kalorymetrycznych oraz potencjometrycznych, analizie,

opracowaniu i dyskusji wyników, współdziała w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **60%**.

[H11] A. Tesmar, **D. Wyrzykowski***, E. Muñoz, B. Pilarski, J. Pranczk, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, “Simultaneous determination of thermodynamic and kinetic parameters of aminopolycarbonate complexes of cobalt(II) and nickel(II) based on Isothermal Titration Calorimetry data”, *J. Mol. Recognit.*, 30 (2017) e2589. (IF₂₀₁₆ = 2,175)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów kalorymetrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współdziała w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **40%**.

[H12] J. Pranczk, **D. Wyrzykowski***, D. Jacewicz, A. Sikorski, A. Tesmar, L. Chmurzyński, “Structural, physico-chemical and antioxidant characteristics of 2,2'-bipyridyl(iminodiacetato)oxidovanadium(IV) dihydrate”, *Polyhedron*, 100 (2015) 74 – 81. (IF₂₀₁₅ = 2,108)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współdziałaniu w stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów potencjometrycznych, współdziałaniu w analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współdziałaniu w napisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **40%**.

[H13] J. Pranczk, D. Jacewicz, **D. Wyrzykowski**, A. Wojtczak, A. Tesmar, L. Chmurzyński, “Crystal structure, antioxidant properties and characteristic in aqueous solutions of new oxidovanadium(IV) complex - [VO(IDA)phen]·2H₂O”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 20 (2015) 3343 – 3349. (IF₂₀₁₅ = 2,686)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współdziałaniu w stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów potencjometrycznych, współdziałaniu w analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współdziałaniu w napisaniu i redakcji pracy. Mój udział szacuję na **30%**.

[H14] **D. Wyrzykowski***, I. Inkielewicz-Stępnik, J. Pranczk, K. Żamojć, P. Zięba, A. Tesmar, D. Jacewicz, T. Ossowski, L. Chmurzyński, „Physicochemical properties of ternary oxovanadium (IV) complexes with oxydiacetate and 1,10-phenanthroline or 2,2'-bipyridine. Cytoprotective activity in hippocampal neuronal HT22 cells”, *BioMetals*, 28 (2015) 307 – 320. (IF₂₀₁₅ = 2,134)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, współdziałaniu w wykonaniu pomiarów potencjometrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współdziałaniu w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **25%**.

[H15] J. Pranczk, A. Tesmar, **D. Wyrzykowski***, I. Inkielewicz-Stępnik, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, “Influence of primary ligands (ODA, TDA) on physicochemical and biological

properties of oxidovanadium(IV) complexes with bipy and phen as auxiliary ligands”, *Biol. Trace Elem. Res.*, 174 (2016) 251 – 258. (IF₂₀₁₆ = 2,399)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu pomiarów potencjometrycznych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **50%**.

[H16] A. Tesmar, **D. Wyrzykowski***, R. Kruszyński, K. Niska, I. Inkielewicz-Stępnia, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, “Characterization and cytotoxic effect of aqua-(2,2',2"-nitrilotriacetato)-oxo-vanadium salts on human osteosarcoma cells”, *BioMetals*, 30 (2017) 261 – 275. (IF₂₀₁₇ = 2,478)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **35%**.

[H17] A. Tesmar, I. Inkielewicz-Stępnia, A. Sikorski, **D. Wyrzykowski***, D. Jacewicz, P. Zięba, J. Pranczk, T. Ossowski, L. Chmurzyński, „Structure, physicochemical and biological properties of new complex salt of aqua-(nitrilotriacetato-N,O,O',O")-oxidovanadium(IV) anion with 1,10-phenanthroline cation”, *J. Inorg. Biochem.*, 152 (2015) 53 – 61. (IF₂₀₁₅ = 3,205)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, współudziale w badaniach właściwości przeciwutleniających związków, współudziale w analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w napisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **30%**.

[H18] A. Tesmar, **D. Wyrzykowski***, K. Kazmierczuk, J. Kłak, S. Kowalski, I. Inkielewicz-Stępnia, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, “Structure, physicochemical and biological properties of new aqua (2,2',2"-nitrilotriacetato)-oxo-vanadium salt with 4-methylpyridinium cation”, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 643 (2017) 501 – 510. (IF₂₀₁₇ = 1,179)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, współudziale w analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w napisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **30%**.

[H19] A. Tesmar, W. Ferenc, **D. Wyrzykowski***, A. Sikorski, I. Inkielewicz-Stępnia, D. Osypiuk, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, „Structural characterization and biological properties of a new dinuclear oxidovanadium(IV) N-(phosphonomethyl)iminodiacetate complex with the 4-amino-2-methylquinolinium cation”, *Polyhedron* 133 (2017) 75 – 81. (IF₂₀₁₇ = 2,067)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **30%**.

[H20] A. Tesmar, M. Witwicki, **D. Wyrzykowski***, A. Sikorski, D. Jacewicz, J. Drzeżdżon, L. Chmurzyński, “Synthesis, structure and characterization of physicochemical and magnetic properties of new monobridged oxygen copper(II) dinuclear complex”, *Polyhedron*, 127 (2017) 144 – 152. (IF₂₀₁₇ = 2,067)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, współdziałanie w analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współdziałanie w napisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **40%**.

[H21] **D. Wyrzykowski***, E. Hebanowska, G. Nowak-Wiczek, M. Makowski, L. Chmurzyński, “Thermal behaviour of citric acid and isomeric aconitic acids”, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 104 (2011) 731 – 735. (IF₂₀₁₁ = 1,604)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współdziałanie w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **60%**.

[H22] **D. Wyrzykowski***, I. Inkielewicz-Stępniać, J. Czupryniak, D. Jacewicz, T. Ossowski, M. Woźniak, L. Chmurzyński, „Electrochemical and biological studies on reactivity of [VO(oda)(H₂O)₂], [Co(oda)(H₂O)₂]·H₂O and [Ni(oda)(H₂O)₃]·1.5H₂O towards superoxide free radicals”, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 639 (2013) 1795 – 1799. (IF₂₀₁₃ = 1,251)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezie związków kompleksowych, analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, współdziałanie w pisaniu i redakcji całości pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny). Mój udział szacuję na **40%**.

[H23] A. Piotrowska-Kirschling, J. Drzeżdżon, A. Kloska, **D. Wyrzykowski**, L. Chmurzyński, D. Jacewicz, “Antioxidant and cytoprotective activity of oxydiacetate complexes of cobalt(II) and nickel(II) with 1,10-phenantroline and 2,2'-bipyridine”, *Biol. Trace Elem. Res.*, 185 (2018) 244 – 251. (IF₂₀₁₆ = 2,361)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, współdziałanie w syntezie związków kompleksowych, współdziałanie w badaniach właściwości przeciwutleniających kompleksów, współdziałanie w dyskusji wyników. Mój udział szacuję na **40%**.

Sumaryczny *impact factor* prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego [H1 – H23] według listy *Journal Citation Reports* (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: **45,361**

Sumaryczna liczba cytowań publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego [H1 – H23] według Web of Science (WoS: 11 stycznia 2019 r.): **298 (226 bez autocytowań)**

C) Omówienie celu naukowego prac wymienionych w podpunkcie 4. B) i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

I. Wprowadzenie

Swoboda konformacyjna ligandów karboksylanowych, a także obecność w strukturze kilku atomów donorowych zdolnych do tworzenia trwałych kompleksów chelatowych z większością jonów metali to cechy umożliwiające zastosowanie tego rodzaju ligandów do projektowania nowych materiałów wykazujących pożądane właściwości fizykochemiczne i biologiczne. Ligandy karboksylanowe oraz ich kompleksy z jonami metali znajdują obecnie szerokie zastosowanie, między innymi w: chemii analitycznej, praktyce laboratoryjnej (chromatografia metalopowinowactwa [1,2]), ochronie środowiska (procesy oczyszczania gleb z metali ciężkich [4], dekontaminacja reaktorów jądrowych [5]), medycynie (terapia chelatowa), diagnostyce medycznej (kontrast do obrazowania magnetyczno-rezonansowego [6-9]), a także w technologii i chemii materiałów (prekursory w syntezie materiałów porowatych typu: Fe_2O_3 , Co_3O_4 oraz NiO [10], prekursory w syntezie katalizatorów wykorzystywanych w różnego rodzaju gałęziach przemysłu [11]).

Zainteresowanie kompleksami jonów metali bloku *d* z ligandami karboksylanowymi wzrasta znacznie w ostatnim czasie. Jest ono bowiem stymulowane względami technologicznymi. Odpowiednia strategia syntezy oraz dobór ligandów karboksylanowych umożliwia otrzymanie nowych kompleksów o różnorodnej topologii oraz bogatej architekturze sieci krystalicznej (jedno-, dwu- lub trójwymiarowej). Tego rodzaju kompleksy wykorzystywane są jako związki modelowe do badania właściwości magnetycznych, elektrycznych oraz fotochemicznych nowych materiałów mogących w przyszłości znaleźć zastosowanie w nowoczesnych technologiach, w tym między innymi do budowy urządzeń optycznych (lasery, wzmacniacze optyczne, filtry optyczne) [12,13].

Z uwagi na rosnące zainteresowanie kompleksami karboksylanowymi, związane z możliwością ich wykorzystania w technologii i chemii materiałów, a także w obszarze *life science*, opracowanie strategii syntezy nowych karboksylanowych związków kompleksowych jonów metali oraz analiza zależności między ich strukturą a właściwościami fizykochemicznymi i biologicznymi to zadania ważne zarówno ze względów poznawczych, jak również z uwagi na potencjalne możliwości ich praktycznego zastosowania.

Prezentowane osiągnięcie naukowe opisane zostało w 23 publikacjach [H1 – H23] i dotyczy problematyki związanej z możliwościami zastosowania ligandów karboksylanowych do projektowania, syntezy oraz badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych związków kompleksowych wybranych jonów metali.

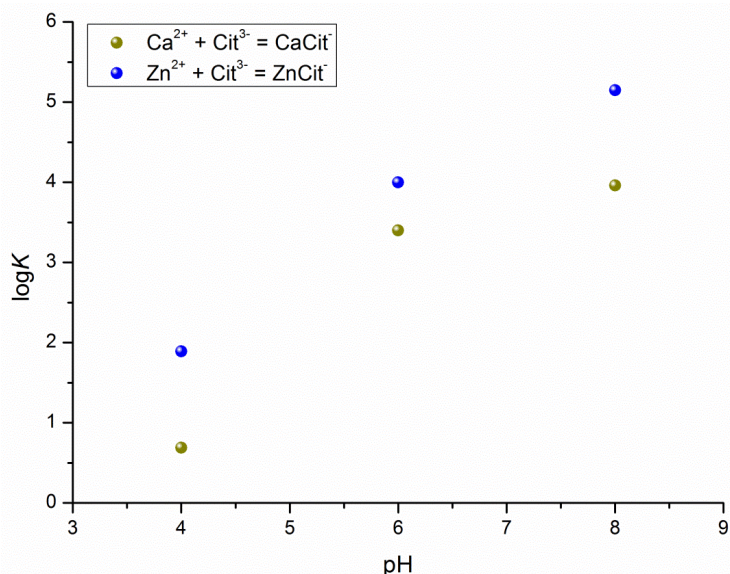
II. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

a) Badania trwałości kompleksów karboksylanowych w roztworach przy wykorzystaniu techniki izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego

Zdecydowanej większości przemian fizycznych, chemicznych czy biologicznych towarzyszy absorpcja lub uwalnianie energii na sposób ciepła. Z tego powodu ciepło stanowi uniwersalny wskaźnik różnego rodzaju przemian. Izotermiczna kalorymetria miareczkowa (skrót: ITC, z języka angielskiego: *Isothermal Titration Calorimetry*) to technika, wykorzystywana do pomiarów efektów energetycznych jakie towarzyszą procesom zachodzącym w warunkach izotermiczno-izobarycznych podczas miareczkowania. Pomiar kalorymetryczny dostarcza informacji odnośnie stechiometrii badanego połączenia, stałej trwałości (K_{ITC}) oraz zmiany entalpii badanej reakcji (ΔH). Wykorzystując podstawowe zależności termodynamiczne można następnie obliczyć pozostałe funkcje stanu, tj. zmianę entalpii swobodnej (ΔG) oraz zmianę entropii (ΔS). Technika ITC stanowić może zatem uzupełnienie lub alternatywę dla innych technik pomiarowych, w których do śledzenia postępu reakcji wykorzystywane są zmiany innych własności fizykochemicznych reagentów (np. potencjometria, konduktometria czy spektrofotometria). Technika izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego wykorzystywana jest głównie do badania oddziaływań białek, kwasów nukleinowych, tłuszczów oraz różnego rodzaju innych makromolekuł, a także związków małowcząsteczkowych [14-17].

Zastosowanie techniki ITC do badania układów zawierających jony metali jest nieco bardziej złożone. Wynika to z faktu, że pomiary kalorymetryczne prowadzone są w roztworach buforowych, których zadaniem jest wyeliminowanie efektu energetycznego związanego z niedopasowaniem pH roztworu titranta oraz analitu. Zmiana pH środowiska reakcji zmienia powinowactwo jonu metalu do liganda, zwłaszcza ligandów zawierających grupy funkcyjne zdolne do przyłączenia lub dysocjacji protonu, jak ma to miejsce

w przypadku ligandów karboksylanowych, np. jonu cytrynianowego, Cit^{3-} (rys. 1) [H1, H2]. Ponadto, zbyt wysokie pH może prowadzić do hydrolizy akwakompleksów jonów metali, uniemożliwiając tym samym badanie ich właściwości kompleksotwórczych [H3, H4, H5].



Rysunek 1. Zależność stałej trwałości cytrynianowych kompleksów jonów wapnia i cynku od pH (na podstawie danych opublikowanych w pracach H1 oraz H2).

Z jednej strony użycie do pomiarów kalorymetrycznych roztworów buforowych o pożądanej wartości pH zapobiega zmianie właściwości fizykochemicznych badanych reagentów oraz eliminuje efekty energetyczne, które nie są związane bezpośrednio z oddziaływaniem jon metalu – ligand (np. efekt energetyczny reakcji zobojętniania: $\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- = 2\text{H}_2\text{O}$, zachodzącej na skutek niedopasowania pH roztworu jonów metalu oraz liganda). Z drugiej jednak strony, stężenia składników tworzących układ buforowy są znacznie wyższe od stężeń badanych reagentów. To z kolei może mieć wpływ na oddziaływanie jonu metalu z ligandem, z uwagi na tzw. reakcje konkurencyjne. Opisana sytuacja ma miejsce wówczas, gdy zasadowy składnik roztworu buforowego wykazuje powinowactwo do badanego jonu metalu.

W celu wyznaczenia stałej trwałości badanego połączenia, a także funkcji termodynamicznych reakcji powstawania kompleksu (ΔG , ΔH oraz ΔS) niezależnych od pH środowiska reakcji oraz od rodzaju roztworu buforowego, w analizie danych kalorymetrycznych należy uwzględnić reakcję konkurencyjną składnika roztworu buforowego (zasady Brönsteda, B) oraz liganda (L) względem jonu metalu (Me) oraz reakcję konkurencyjną protonu oraz jonu metalu (Me) względem liganda (L).

Do obliczeń stałej trwałości kompleksu niezależnej od warunków pomiarowych wymagana jest znajomość stałych dysocjacji (K_a) liganda H_nL oraz stałych trwałości kompleksu $Me(L)$ oraz $Me(B)$. Niezależną od pH oraz od rodzaju roztworu buforowego (tj. zmiany entalpii jonizacji składnika roztworu buforowego - kwasu Brönsteda, BH) wartość zmiany entalpii reakcji kompleksowania można obliczyć na podstawie równania opartego na prawie Hess'a. W tym celu należy znać wartości zmian entalpii asocjacji protonu do liganda ($\Delta_{HnL}H$) oraz do składnika roztworu buforowego ($\Delta_{BH}H$), wartość entalpii tworzenia kompleksu jonu metalu ze składnikiem roztworu buforowego, ($\Delta_{Me(B)}H$) oraz wartość stałej trwałości kompleksu jon metalu – B ($K_{Me(B)}$).

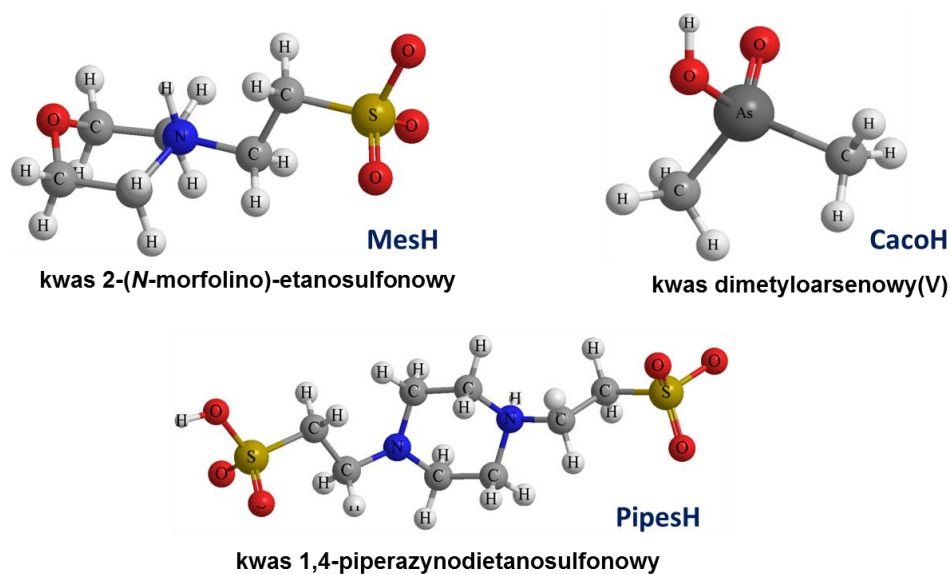
W pracy **H6** opisałem alternatywny (do opisanego powyżej) sposób wyznaczania zmiany entalpii reakcji, niezależnej od warunków pomiarowych, na przykładzie reakcji jonów miedzi(II) z ligandem karboksylanowym, tj. kwasem *N,N*-bis(2-hydroksyetylo)-2-aminoetanowym. Przedstawiona metoda, z zastosowaniem liganda karboksylanowego, polega na przeprowadzeniu pomiarów miareczkowania kalorymetrycznego w przynajmniej dwóch roztworach buforowych o jednakowej wartości pH, lecz różnej entalpii jonizacji [**H1**, **H2**, **H6**, **H7**]. Następnie, wykorzystując dane wyznaczone metodą miareczkowania potencjometrycznego oraz stosując opisaną w pracy **H7** procedurę wyznaczania liczby moli protonów wymienianych między ligandem a składnikiem roztworu buforowego można w sposób opcjonalny obliczyć zmianę entalpii reakcji na podstawie równania opartego na prawie Hess'a.

Opracowana, alternatywna metoda wyznaczania entalpii reakcji kompleksowania jonów metali bazująca na wynikach eksperymentalnych uzyskanych przy wykorzystaniu dwóch wzajemnie uzupełniających się technik pomiarowych (tj. techniki miareczkowania kalorymetrycznego oraz potencjometrycznego) może zostać zaadoptowana do badania reakcji kompleksowania jonów metali z ligandami małowcząsteczkowymi posiadającymi grupy funkcyjne zdolne do wymiany protonu w procesie wiązania jonu metalu.

W pracach **H8**, **H9** oraz **H10** opisałem sposób wykorzystania liganda karboksylanowego (tj. kwasu nitrylotrioctowego, H_3nta) do wyznaczania funkcji termodynamicznych reakcji kompleksowania wybranych jonów metali (tj. Co^{2+} , Ni^{2+} oraz Zn^{2+}) przez składniki roztworów buforowych. Do badań wybrałem kwas 2-(*N*-morfolino)-etanosulfonowy (MesH), kwas 1,4-piperazynodietanosulfonowy (PipesH) oraz kwas dimetyloarsenowy(V) (CacoH) (rys. 2). Związki te wykorzystywane są powszechnie w

praktyce laboratoryjnej do przygotowywania roztworów buforowych stosowanych zarówno w badaniach biologicznych, jak i kalorymetrycznych [18-24].

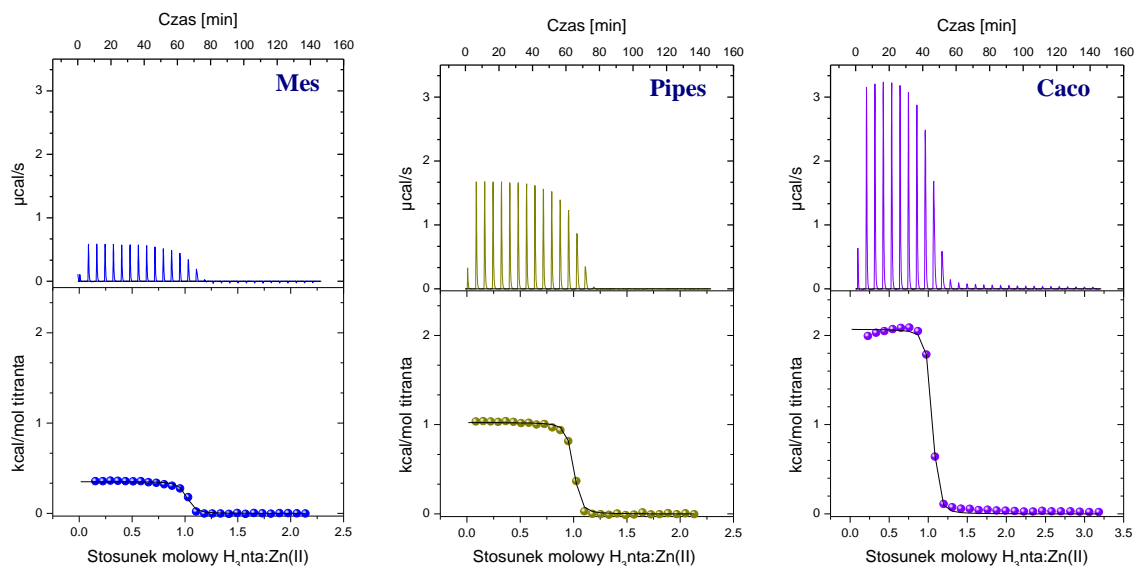
W celu wyznaczenia funkcji termodynamicznych reakcji jonów metali ze składnikami roztworów buforowych (Mes, Pipes oraz Caco) zastosowałem metodę miareczkowania podstawieniowego. W omawianej metodzie słaby ligand (zasadowy składnik roztworu buforowego, zasada Brönsteda: Mes, Pipes lub Caco) obecny w sferze koordynacyjnej jonu metalu jest podstawiany przez silny ligand.



Rysunek 2. Wzory strukturalne kwasu 2-(N-morfolino)-etanosulfonowego (MesH), 1,4-piperazynodietanosulfonowego (PipesH) oraz dimetyloarsenowego(V) (CacoH).

Wybór kwasu H_3nta , który w badaniach pełnił rolę silnego liganda, podyktowany był faktem, że jony nitrylotrioctanowe (nta^{3-}) tworzą trwałe połączenia z większością jonów metali. W warunkach pomiarowych (roztwór buforowy o $pH = 6$) w roztworze dominują jony wodoronitrylotrioctanowe ($Hnta^{2-}$), co z kolei w dużym stopniu upraszcza obliczenia parametrów badanych reakcji. Ponadto, istotne znaczenie w wyborze kwasu H_3nta miał również fakt, że znane są wartości zarówno stałych trwałości, jak i entalpii tworzenia jego kompleksów z badanymi jonami metali, a także stałe dysocjacji kwasu H_3nta oraz wartości entalpii asocjacji protonu [25,26]. Dane te wykorzystałem do obliczenia parametrów termodynamicznych reakcji jonów metali z komponentami roztworów buforowych Mes, Pipes oraz Caco.

Na rysunku 3 przedstawiłem przykładowe termogramy oraz krzywe miareczkowania kalorymetrycznego jonów cynku kwasem nitrylotrioctowym. Na podstawie krzywych kalorymetrycznych oraz korzystając z zależności opisanych w pracach **H8** – **H10** obliczyłem funkcje termodynamiczne reakcji jonów Co^{2+} , Ni^{2+} oraz Zn^{2+} ze składnikami badanych roztworów buforowych (Tabela 1).



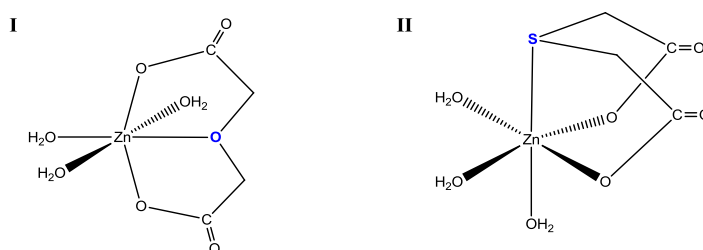
Rysunek 3. Termogramy oraz krzywe miareczkowania kalorymetrycznego jonów cynku kwasem nitrylotrioctowym w 100 mM roztworach buforowych Mes, Pipes oraz Caco (pH 6, T = 298,15 K) [**H10**].

Tabela 1. Funkcje termodynamiczne reakcji jonów kobaltu(II), niklu(II) oraz cynku z Mes, Pipes oraz Caco w temperaturze 298,15 K [**H10**].

Parametr reakcji	Jon metalu	Roztwór buforowy (B)		
	(Me^{2+})	Mes	Pipes	Caco
$\log K_{\text{Me(B)}}$	Co^{2+}	2,04 ($\pm 0,17$)	3,12 ($\pm 0,15$)	2,30 ($\pm 0,22$)
	Ni^{2+}	2,06 ($\pm 0,19$)	3,20 ($\pm 0,14$)	2,33 ($\pm 0,15$)
	Zn^{2+}	2,41 ($\pm 0,08$)	3,42 ($\pm 0,03$)	2,17 ($\pm 0,03$)
$\Delta_{\text{Me(B)}}H$ [kcal/mol]	Co^{2+}	0,29 ($\pm 0,07$)	0,58 ($\pm 0,02$)	1,25 ($\pm 0,03$)
	Ni^{2+}	0,40 ($\pm 0,12$)	0,63 ($\pm 0,12$)	1,18 ($\pm 0,07$)
	Zn^{2+}	0,19 ($\pm 0,01$)	0,39 ($\pm 0,01$)	3,15 ($\pm 0,01$)

Opisane w pracach **H8** – **H10** wyniki badań wskazują, że za trwałość powstających kompleksów Me(II)-B odpowiada czynnik entropowy ($|\Delta H| < T\Delta S$). Różnice w wartościach zmian entalpii tworzenia ($\Delta_{\text{Me(B)}}H$) badanych kompleksów Me(B) dostarczają dodatkowych informacji odnośnie sposobu koordynacji jonów metali. Ligandy Mes oraz Pipes wiążą się prawdopodobnie z jonem cynku poprzez donorowy atom azotu [27], natomiast ligand Caco oddziałuje z badanym jonem poprzez donorowy atom tlenu. Z uwagi na mniejszą różnicę elektroujemności między atomami tworzącymi wiązanie Me-N_(Mes, Pipes) oraz bardziej miękkiego charakteru atomu azotu w porównaniu z atomem tlenu (zgodnie z koncepcją twardych i miękkich kwasów i zasad) wiązanie Me-N jest bardziej kowalencyjne niż wiązanie Me-O_(Caco). Można zatem przypuszczać, że różnica we właściwościach donorowo-akceptorowych atomów biorących udział w tworzeniu wiązań jest prawdopodobnie głównym czynnikiem mającym wpływ na różnice w wartościach zmian entalpii tworzenia badanych kompleksów.

Powyższe obserwacje pozostają w zgodzie z wynikami badań opublikowanymi w pracy **H9**, w której opisałem wpływ donorowego atomu tlenu oraz siarki, obecnego odpowiednio w kwasie diglikolowym (H₂oda) oraz tiodioctowym (H₂tda), na wartość zmiany entalpii tworzenia kompleksów z jonami cynku (rys. 4).



Rysunek 4. Wzory półstrukturalne kompleksów cynku(II) z ligandem diglikolanowym (oda²⁻) (**I**) oraz z ligandem tiodioctanowym (tda²⁻) (**II**).

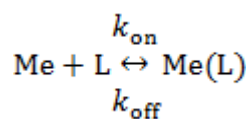
Podstawienie donorowego, centralnego (eterowego) atomu tlenu w ligandzie oda²⁻ tioeterowym atomem siarki (ligand tda²⁻) powoduje obniżenie entalpii tworzenia kompleksu Zn(L) (L = oda²⁻ lub tda²⁻), $\Delta H_{\text{Zn(L)}}$ ($\Delta H_{\text{Zn(oda)}} = 3,49 (\pm 0,01)$ [kcal/mol], $\Delta H_{\text{Zn(tda)}} = 2,93 (\pm 0,02)$ [kcal/mol]) [**H9**]. Zjawisko to można wytłumaczyć porównując różnice elektroujemności ΔE między atomami tworzącymi wiązania Zn-O_(oda) oraz Zn-S_(tda). Wiązanie Zn-S_(tda) ma bardziej kowalencyjny charakter niż wiązanie Zn-O_(oda), a to z kolei skutkuje uwalnianiem większej ilości energii w procesie tworzenia kompleksu Zn(tda) niż Zn(oda). Przedstawione w pracach **H8** – **H10** przykłady wskazują, że zmiana entalpii tworzenia

kompleksu ΔH może być miarą kowalencyjności wiązania jon metalu – ligand (Me(II)-L). Im większy jest udział charakteru kowalencyjnego w wiązaniu Me(II)-L, tym więcej energii uwalnia się na sposób ciepła w procesie tworzenia kompleksu z danym jonem metalu.

Opisany w pracach **H8** – **H10** sposób wykorzystania kwasu nitrylotrioctowego do wyznaczania funkcji termodynamicznych reakcji jonów metali ze składnikami roztworów buforowych może zostać wykorzystany w praktyce do badania reakcji wybranych jonów metali z innymi związkami stanowiącymi składniki roztworów buforowych, a także do badania oddziaływań jonów metali ze słabymi ligandami małowcząsteczkowymi.

Z kolei opublikowane w pracach **H8** – **H10** wartości stałych trwałości, a także funkcje termodynamiczne tworzenia kompleksów jonów Co^{2+} , Ni^{2+} oraz Zn^{2+} z Mes, Pipes oraz Caco stanowią niezbędne dane, potrzebne do obliczeń wartości parametrów reakcji niezależnych od warunków pomiarowych (K , ΔG , ΔH oraz ΔS), przebiegających w roztworach buforowych z udziałem jonów Co^{2+} , Ni^{2+} oraz Zn^{2+} oraz innych ligandów małowcząsteczkowych. Znajomość wartości parametrów warunkowych pozwala bowiem na porównanie danych otrzymanych metodą izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego z danymi wyznaczonymi przy wykorzystaniu innych technik pomiarowych.

W pracy **H11** opisałem po raz pierwszy możliwość zastosowania techniki izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego oraz metody kinITC [28] do badania kinetyki reakcji jonów metali (Co^{2+} oraz Ni^{2+}) z ligandami karboksylanowymi: jonem nitrylotrioctanowym (nta^{3-}) oraz *N*-(2-hydroksyetylo)iminodioctanowym (heida^{2-}). W Tabeli 2 zestawilem wyznaczone wartości stałych szybkości tworzenia (k_{on}) oraz dysocjacji (k_{off}) badanych kompleksów, Me(L) [**H11**]:



Zastosowanie metody kinITC umożliwiło uzyskanie informacji kinetycznych dotyczących szybkości ustalania się stanu równowagi reakcji kompleksowania. Dane kinetyczne dostarczyły dowodów, że o szybkości ustalania się stanu równowagi decyduje proces związany z dysocjacją powstających połączeń. Powyższa obserwacja koreluje z wartościami stałych trwałości badanych kompleksów ($\log K_{\text{Ni(nta)}} > \log K_{\text{Co(nta)}}$ oraz $\log K_{\text{Ni(heida)}} > \log K_{\text{Co(heida)}}$) i znajduje swoje odzwierciedlenie w wartościach stałych dysocjacji kompleksów k_{off} , które są o ok. jeden rząd wielkości niższe dla kompleksów Ni(II) niż dla

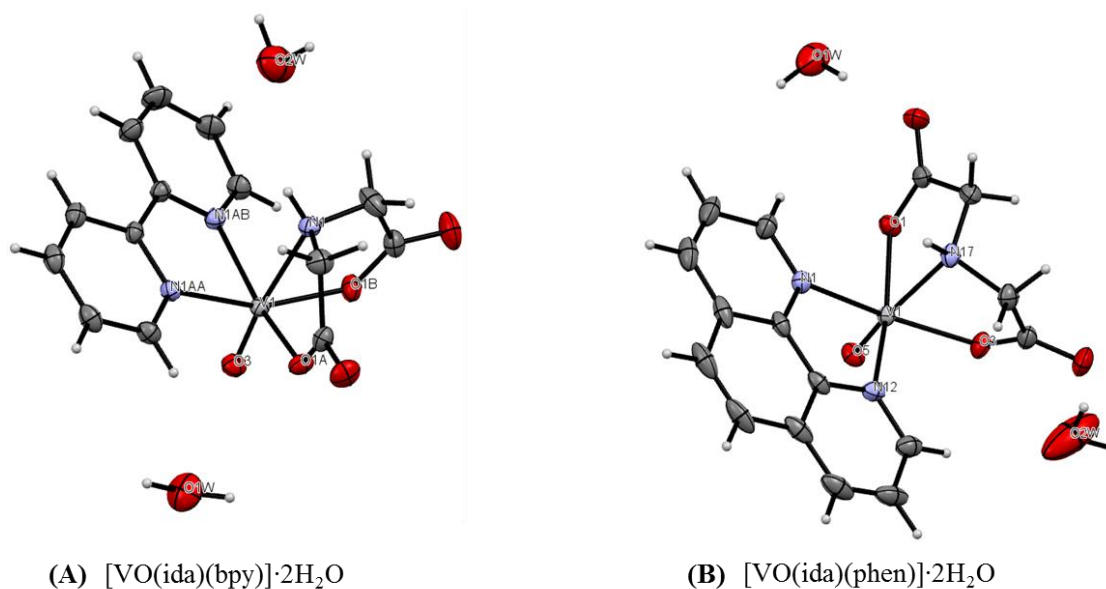
kompleksów Co(II) (Tabela 2). Analogiczna zależność dotyczy szybkości reakcji między tym samym jonem metalu i różnymi ligandami (nta³⁻ oraz heida²⁻). Szybkość reakcji powstawania kompleksów z ligandem nta³⁻ jest mniejsza niż z ligandem heida²⁻ ($k_{\text{off}} \{ \text{Me}(\text{nta}) \} < k_{\text{off}} \{ \text{Me}(\text{heida}) \}$), co pozostaje w zgodzie z wyższą trwałością termodynamiczną kompleksów nitrylotrioctanowych: $\log K_{\text{Ni}(\text{nta})} > \log K_{\text{Ni}(\text{heida})}$ i $\log K_{\text{Co}(\text{nta})} > \log K_{\text{Co}(\text{heida})}$.

Tabela 2. Funkcje termodynamiczne oraz parametry kinetyczne (k_{on} i k_{off}) reakcji jonów Co^{2+} i Ni^{2+} z ligandem nitrylotrioctanowym (nta^{3-}) oraz N -(2-hydroksyetylo)iminodiocctanowym ($heida^{2-}$) wyznaczone techniką izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego w 0,1 M roztworach buforowych Mes, Pipes oraz Caco (pH = 6, $T = 298,15$ K) [H11]. Wartości stałych obliczone przy wykorzystaniu programu obliczeniowego firmy AFFINImeter [29].

Roztwór buforowy	Jon metalu (Me^{2+})	$\log K_{ITC} / M^{-1}$		$\Delta H_{ITC} / kcal\ mol^{-1}$		$k_{on} [M^{-1}\ s^{-1}]$		$k_{off} [s^{-1}]$	
		Me(nta)	Me(heida)	Me(nta)	Me(heida)	Me(nta)	Me(heida)	Me(nta)	Me(heida)
Mes	Co^{2+}	6,58	5,03 ($\pm 0,02$)	1,05 ($\pm 0,01$)	-0,38 ($\pm 0,01$)	$3,42 \cdot 10^3$ ($\pm 0,41 \cdot 10^3$)	$2,12 \cdot 10^3$ ($\pm 0,34 \cdot 10^3$)	$0,89 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 0,11 \cdot 10^{-3}$)	$1,15 \cdot 10^{-2}$ ($\pm 0,18 \cdot 10^{-2}$)
Pipes	Co^{2+}	6,38 ($\pm 0,02$)	4,99 ($\pm 0,01$)	1,71 ($\pm 0,01$)	0,29 ($\pm 0,02$)	$3,00 \cdot 10^3$ ($\pm 0,28 \cdot 10^3$)	$1,57 \cdot 10^3$ ($\pm 0,20 \cdot 10^3$)	$1,22 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 0,11 \cdot 10^{-3}$)	$1,60 \cdot 10^{-2}$ ($\pm 0,21 \cdot 10^{-2}$)
Caco	Co^{2+}	6,08	5,16 ($\pm 0,02$)	4,45 ($\pm 0,01$)	3,10 ($\pm 0,01$)	$2,20 \cdot 10^3$ ($\pm 0,25 \cdot 10^3$)	$2,07 \cdot 10^3$ ($\pm 0,98 \cdot 10^3$)	$1,80 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 0,33 \cdot 10^{-3}$)	$1,42 \cdot 10^{-2}$ ($\pm 0,67 \cdot 10^{-2}$)
Mes	Ni^{2+}	6,3	6,21 ($\pm 0,03$)	-1,41 ($\pm 0,01$)	-2,06 ($\pm 0,01$)	$3,01 \cdot 10^3$ ($\pm 0,34 \cdot 10^3$)	$1,07 \cdot 10^3$ ($\pm 0,05 \cdot 10^3$)	$2,50 \cdot 10^{-4}$ ($\pm 0,29 \cdot 10^{-4}$)	$5,28 \cdot 10^{-4}$ ($\pm 0,23 \cdot 10^{-4}$)
Pipes	Ni^{2+}	6,74 ($\pm 0,06$)	6,04 ($\pm 0,03$)	-0,76 ($\pm 0,01$)	-1,37 ($\pm 0,01$)	$2,73 \cdot 10^3$ ($\pm 0,26 \cdot 10^3$)	$6,68 \cdot 10^2$ ($\pm 0,49 \cdot 10^2$)	$5,93 \cdot 10^{-4}$ ($\pm 0,11 \cdot 10^{-4}$)	$6,15 \cdot 10^{-4}$ ($\pm 0,45 \cdot 10^{-4}$)
Caco	Ni^{2+}	7,03 ($\pm 0,21$)	6,05 ($\pm 0,01$)	2,08 ($\pm 0,01$)	1,40 ($\pm 0,01$)	$5,06 \cdot 10^3$ ($\pm 0,92 \cdot 10^3$)	$2,67 \cdot 10^3$ ($\pm 0,19 \cdot 10^3$)	$5,01 \cdot 10^{-4}$ ($\pm 0,91 \cdot 10^{-4}$)	$2,41 \cdot 10^{-4}$ ($\pm 0,18 \cdot 10^{-4}$)

b) Synteza, struktura oraz właściwości fizykochemiczne kompleksów karboksylanowych

Zastosowanie odpowiedniej strategii syntezy pozwoliło na otrzymanie serii nowych karboksylanowych kompleksów oksowanadu(IV). Badania strukturalne wykazały, że w reakcji $\text{VO}(\text{acac})_2$ (acac = acetyloacetonian) z ligandami trójdonorowymi, takimi jak jon diglikolanowy (oda^{2-}), tiodioctanowy (tda^{2-}) oraz iminodioctanowy (ida^{2-}) powstają kompleksy obojętne, zawierające w sferze koordynacyjnej oprócz liganda karboksylanowego również cząsteczki wody. Kompleksy obojętne są labilne, a ligandy akwa (H_2O) ulegają wymianie w reakcji z heterocyklicznymi zasadami organicznymi, takimi jak 2,2'-bipirydyl (bpy) czy 1,10-fenantrolina (phen) [**H3**, **H5**]. Przykładem są dwa heteroligandowe kompleksy oksowanadu(IV), $[\text{VO}(\text{ida})(\text{bpy})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [**H12**] oraz $[\text{VO}(\text{ida})(\text{phen})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [**H13**] (rys. 5).

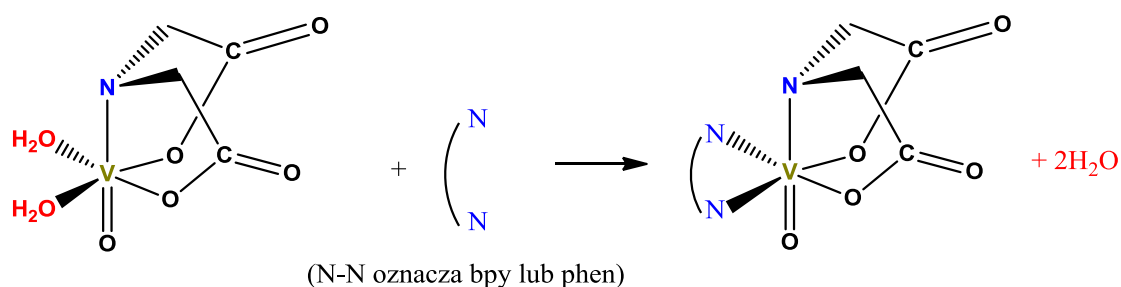


Rysunek 5. Struktury krystaliczne: (A) $[\text{VO}(\text{ida})(\text{bpy})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [**H12**] oraz (B) $[\text{VO}(\text{ida})(\text{phen})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [**H13**].

Na podstawie danych potencjometrycznych obliczone zostały wartości stałych trwałości wybranych związków kompleksowych [**H3** – **H5**, **H9**, **H12** - **H15**]. Ustalona została zależność między wartością pH roztworu a stężeniami poszczególnych indywidualów obecnych w układzie, a także zakresy pH, przy których dominują hydroksokompleksy. Wyniki badań wskazują, że w przypadku jonów Co^{2+} , Ni^{2+} oraz Zn^{2+} trwalsze (w ujęciu termodynamicznym) kompleksy powstają w połączeniach z ligandami wiążącymi się z centrum koordynacji poprzez atom donorowy należący do tzw. miękkich zasad

(zgodnie z koncepcją twardych i miękkich kwasów i zasad). Z kolei jon VO^{2+} (należący do twardych kwasów) tworzy trwalsze kompleksy z ligandami posiadającymi atomy donorowe należące do twardych zasad. Trwałość kompleksów heteroligandowych zależy od zasadowości liganda pomocniczego (bpy, phen). Im bardziej zasadowy jest ligand pomocniczy tym trwalsze są powstające kompleksy.

Badania kinetyki reakcji substytucji iminodioctanowych kompleksów oksowanadu(IV) techniką spektrofotometryczną UV-Vis przy wykorzystaniu metody zatrzymanego przepływu (ang. *stopped-flow*), wykazały, że badane reakcje należą do reakcji pierwszorzędowych [H12, H13]. Obecność w sferze koordynacyjnej ligandów akwa, stwarza zatem możliwość projektowania nowych związków kompleksowych poprzez ich podstawienie ligandami wykazującymi silniejsze niż H_2O powinowactwo do centrum koordynacji (rys. 6).

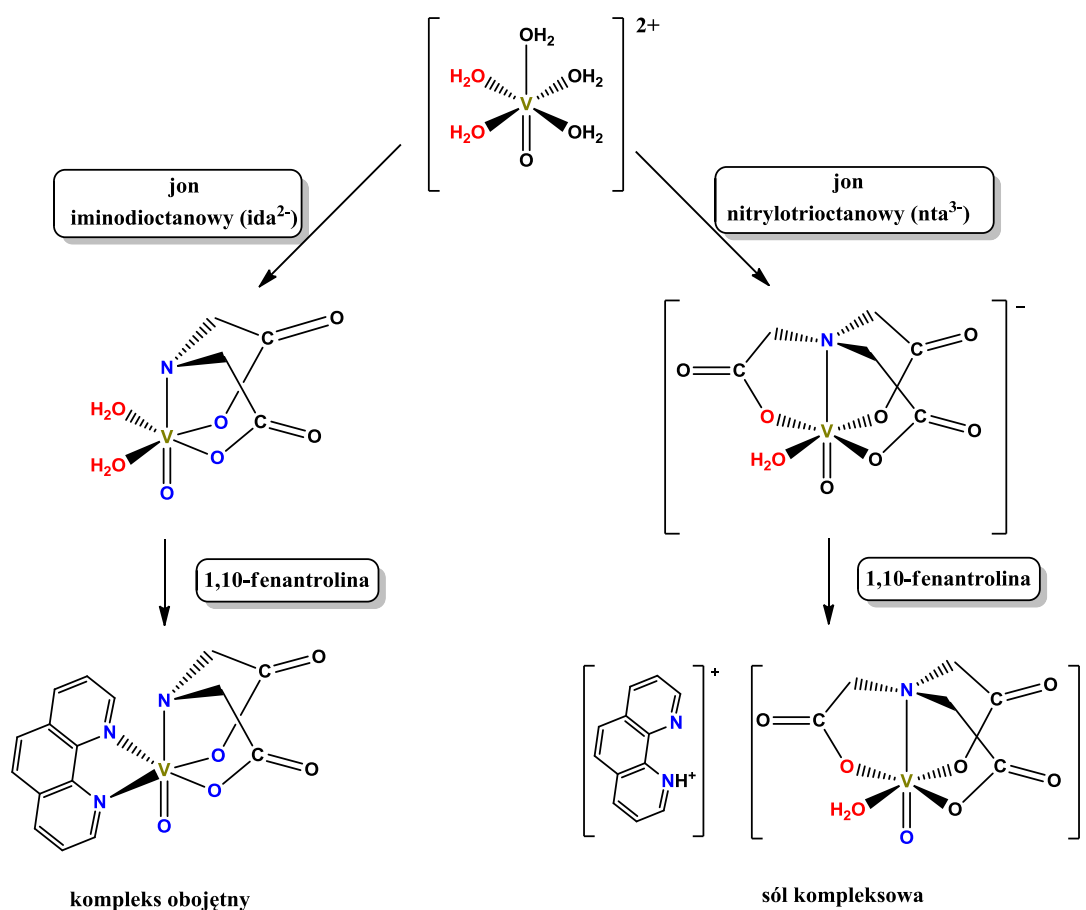


Rysunek 6. Schemat reakcji substytucji ligandów akwa w kompleksie $[\text{VO}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})_2]$ z udziałem bpy [H12] oraz phen [H13].

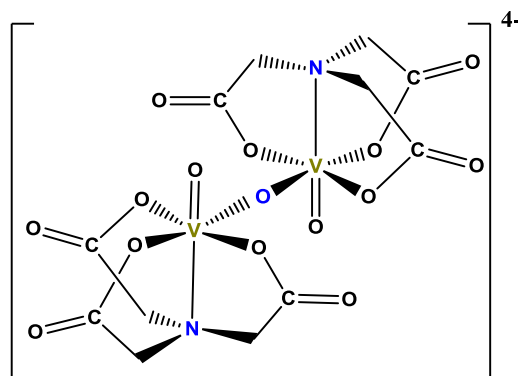
Inna sytuacja ma miejsce wówczas, gdy rolę liganda podstawowego pełni ligand czterodonorowy np. jon nitrylotrioctanowy (nta^{3-}). Powstają wówczas kompleksy typu soli, w których azotowe zasady organiczne pełnią rolę przeciwjonów. Na rysunku 7 przedstawiłem schemat reakcji obrazujący wpływ liganda podstawowego, tj. iminodioctanowego (ligand trójdonorowy) oraz nitrylotrioctanowego (ligand czterodonorowy) na rodzaj powstających kompleksów aminopolikarboksyłanowych w reakcji z 1,10-fenantroliną.

Analiza danych zamieszczonych w bazie krystalograficznej CSD wskazuje, że wyizolowano i scharakteryzowano szereg związków kompleksowych jonów metali z ligandem nitrylotrioctanowym (392 struktury) [30]. Monomeryczne jony kompleksowe $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ są trwałe w roztworze. Podczas krystalizacji wykazują jednak tendencję do ulegania dimeryzacji prowadzącej do powstawania kompleksów dwurdzeniowych.

Centra koordynacji V^{4+} w tego rodzaju kompleksach związane są poprzez mostkowy atom tlenu (rys. 8). Badania krystalograficzne wykazały, że dwurdzeniowe jednostki koordynacyjne typu $[(VO)_2(\mu_2-O)(nta)_2]^{4-}$ oraz $[(VO)_2(\mu_2-O)(nta)_2M(H_2O)_4]^{2-}$ ($M = Mn^{2+}$, Zn^{2+}) stabilizowane są kationami nieorganicznymi takimi jak: NH_4^+ , La^{3+} , Eu^{3+} lub Nd^{3+} [31-34]. Jak do tej pory, jedynie tego typu jednostki strukturalne były opisane w literaturze (rys. 8) [30].

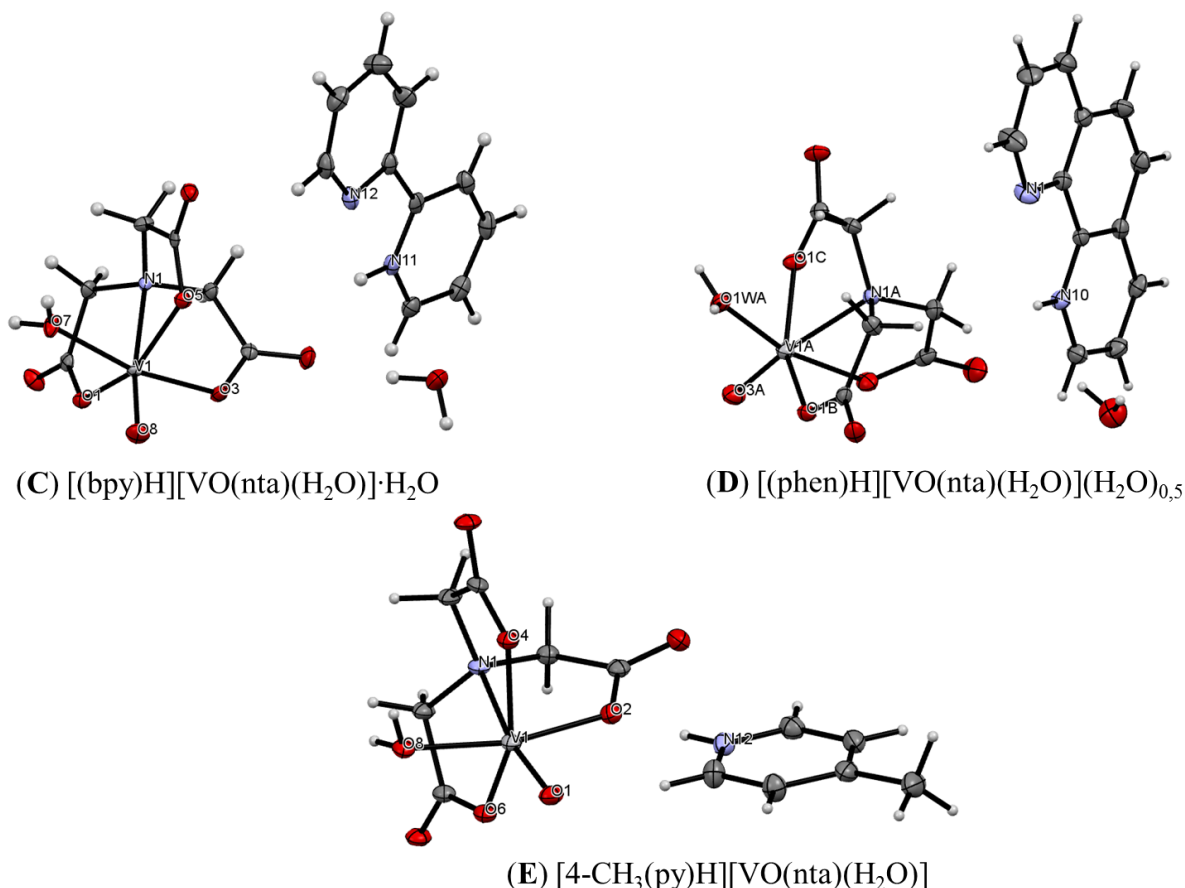


Rysunek 7. Schemat syntezy związków kompleksowych oksowanadu(IV).



Rysunek 8. Wzór półstrukturalny dwurdzeniowej jednostki koordynacyjnej typu $[(VO)_2(\mu_2-O)(nta)_2]^{4-}$.

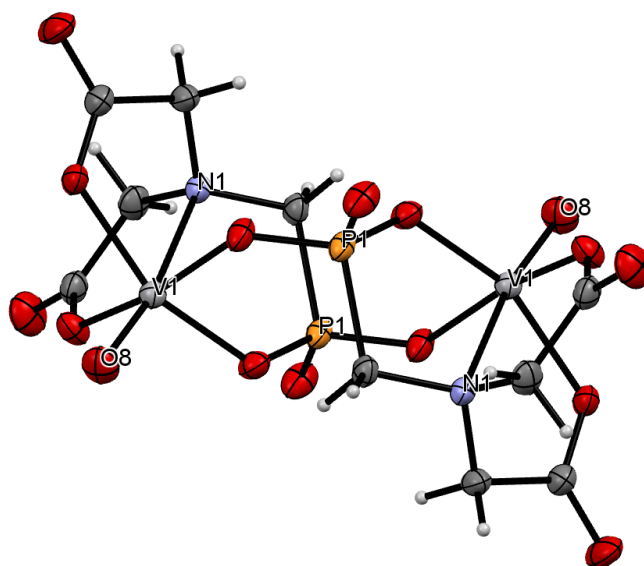
Na podstawie badań strukturalnych wykazałem, że zastosowanie do stabilizacji nitrylotrioctanowych kompleksów oksowanadu(IV) kationów heterocyklicznych azotowych zasad organicznych zapobiega dimeryzacji jonów $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$. Po raz pierwszy otrzymałem i opisałem struktury krystaliczne serii nowych soli kompleksowych zawierających wyraźnie wyodrębnione, monomeryczne jednostki koordynacyjne, które stabilizowane są w sieci krystalicznej kationami organicznymi, takimi jak $[(\text{bpy})\text{H}^+]$ [**H16**], $[(\text{phen})\text{H}^+]$ [**H17**] oraz $[4\text{-CH}_3(\text{py})\text{H}^+]$ (kation 4-metylopirydyniowy) [**H18**] (rys. 9). Jony kompleksowe $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ przyjmują geometrię zniekształconego oktaedru. Atom azotu liganda nitrylotrioctanowego zajmuje w sferze koordynacyjnej kationu V^{4+} zawsze pozycje *trans* względem liganda *okso*. W sferze koordynacyjnej V^{4+} atom tlenu liganda akwa oraz atomy tlenu grup karboksylanowych zajmują pozycje ekwatorialne. W stabilizacji struktur krystalicznych badanych kompleksów z kationami azotowych zasad organicznych ważną rolę odgrywają wiązania wodorowe typu $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ oraz $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$, a także oddziaływania $\pi\cdots\pi$ pierścieni aromatycznych sąsiadujących kationów organicznych.



Rysunek 9. Struktury krystaliczne: (C) $[(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ [**H16**], oraz (D) $[(\text{phen})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_{0,5}$ [**H17**] oraz (E) $[4\text{-CH}_3(\text{py})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]$ [**H18**].

Wyniki pomiarów podatności magnetycznej $[4\text{-CH}_3(\text{py})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]$ pozostają w zgodzie z danymi krystalograficznymi [**H18**]. Brak maksimum na krzywej zależności podatności magnetycznej (χ_M) od temperatury bezwzględnej $\{\chi_M = f(T)\}$ świadczy o braku wzajemnych antyferromagnetycznych oddziaływań między jonami wanadu(IV) obecnymi w postaci jednostek monomerycznych w sieci krystalicznej badanego związku. Widma EPR nitylotrioctanowych kompleksów oksowanadu(IV) charakteryzują się obecnością jednego szerokiego sygnału i są typowe dla monomerycznych kompleksów wanadu(IV) [**H18**], w których jon centralny znajduje się w polu ligandów o geometrii zniekształconego oktaedru [35,36].

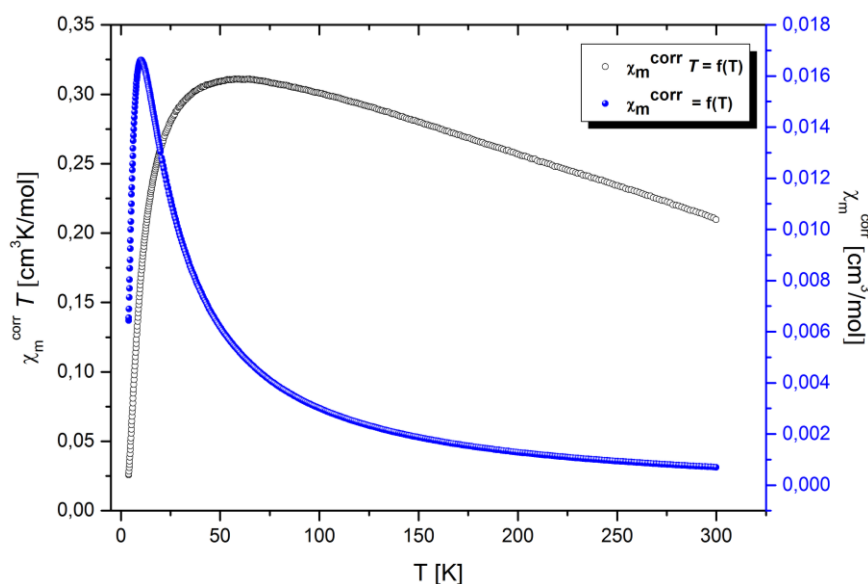
Wyjątkiem od powyższej reguły jest sól kompleksowa oksowanadu(IV) z ligandem *N*-(fosfonianometylo)iminodioctanowym (pmida^{4-}) o ogólnym wzorze $[4\text{-NH}_2\text{-2-CH}_3(\text{q})\text{H}]_4\text{-}[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, gdzie $[4\text{-NH}_2\text{-2-CH}_3(\text{q})\text{H}]^+$ to kation 4-amino-2-metylocholinowy [**H19**]. Pomimo użycia kationu heterocyklicznej azotowej zasady organicznej w postaci $[4\text{-NH}_2\text{-2-CH}_3(\text{q})\text{H}]^+$ do stabilizacji anionu kompleksowego $[\text{VO}(\text{pmida})]^{2-}$, w sieci krystalicznej badanej soli obecne są centrosymetryczne, dwurdzeniowe jednostki strukturalne $[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]^{4-}$, charakterystyczne dla *N*-(fosfonianometylo)iminodioctanowych kompleksów oksowanadu(IV) z kationami nieorganicznymi, na przykład: $\text{Na}_4[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]\cdot 10\text{H}_2\text{O}$ i $\text{Na}_8[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]_2\cdot 16\text{H}_2\text{O}$ [37] oraz $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]_2[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [38] (rys. 10).



Rysunek 10. Struktura krystaliczna anionu kompleksowego $[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]^{4-}$ obecnego w soli kompleksowej $[4\text{-NH}_2\text{-2-CH}_3(\text{q})\text{H}]_4[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [**H19**].

Obecność w kompleksie $[4\text{-NH}_2\text{-2-CH}_3(\text{q})\text{H}]_4[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dimerów $[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]^{4-}$ potwierdzają wyniki pomiarów magnetochemicznych. Przemawia za tym obniżenie wartości momentów magnetycznych w zakresie niskich temperatur (poniżej 50 K), które związane jest z występowaniem oddziaływań antyferromagnetycznych między jonami wanadu(IV) w sieci krystalicznej związku. Oddziaływania tego typu ujawniają się na krzywej podatności magnetycznej badanego kompleksu w postaci wyraźnie zaznaczonego maksimum (rys. 11). Ekstremum to wskazuje na uporządkowanie antyferromagnetyczne pojawiające się wraz z temperaturą Neel'a (T_N) równą 10 K i jest charakterystyczne dla dwurdzeniowych jednostek koordynacyjnych oksowanadu(IV).

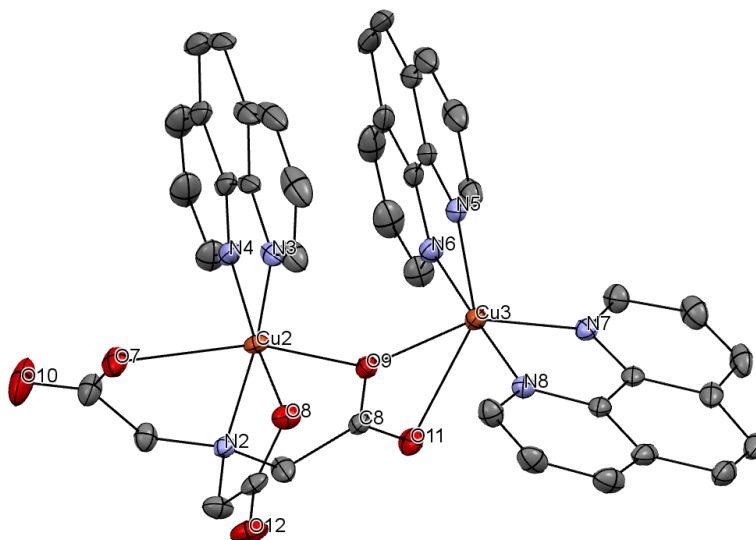
Wyznaczona wartość stałej Weissa ($\theta = -8,2$ K) pozostaje w zgodzie z wartością stałej θ charakterystycznej dla soli kompleksowej zawierającej dimeryczny anion kompleksowy $[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]^{4-}$, $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]_2[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\theta = -8,5$ K) [39]. Najbardziej prawdopodobna droga wzajemnych antyferromagnetycznych oddziaływań (z języka angielskiego: *the superexchange path*) wydaje się przebiegać poprzez wiązania O-P-O łączące dwa centra magnetyczne V^{4+} w anionie kompleksowym $[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]^{4-}$. Z tego powodu sprzężenie między elektronami $3d^1$ obu jonów wanadu(IV) w analizowanym układzie jest bardzo słabe [H19].



Rysunek 11. Wyznaczony eksperymentalnie przebieg zależności χ_m^{corr} (●) oraz $\chi_m^{\text{corr}}T$ (○) od temperatury bezwzględnej T dla $[4\text{-NH}_2\text{-2-CH}_3(\text{q})\text{H}]_4[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [H19].

Zastosowanie do syntezy dwóch konkurujących wzajemnie w wiązaniu jonów miedzi(II) ligandów, tj. 1,10-fenantroliny oraz jonu nitrylotrioctanowego umożliwiło

otrzymanie soli kompleksowej o ogólnym wzorze $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]_2\text{-}[\text{Cu}(\text{Hnta})_2]\cdot 20\text{H}_2\text{O}$ [**H20**]. Kompleks miedzi(II) zawiera w sieci krystalicznej rzadko spotykaną dwurdzeniową jednostkę koordynacyjną $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$, w której dwa centra koordynacji związane są poprzez jeden donorowy atom tlenu grupy karboksylanowej liganda nta^{3-} tworzący mostek typu $\mu_{1,1}\text{-O}$ (rys. 12). Rolę przeciwjonu w opisywanym związku pełni centrosymetryczny, jednodordzeniowy anion $[\text{Cu}(\text{Hnta})_2]^{2-}$, w którym kation miedzi(II) związany jest z dwoma ligandami wodoronitrylotrioctanowymi Hnta^{2-} .



Rysunek 12. Geometria koordynacyjna jonów miedzi(II) w dwurdzeniowej jednostce strukturalnej $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$ [**H20**].

Na uwagę zasługuje fakt, że pomimo, iż scharakteryzowano strukturalnie liczną grupę kompleksów miedzi(II) z ligandami karboksylanowymi [40-42], to prezentowany kompleks miedzi(II) jest drugim, obok soli azotanowej(V) $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})](\text{NO}_3)\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [11], opisanym w literaturze przykładem kompleksu, w którym jeden atom tlenu grupy karboksylanowej tworzy mostek między dwoma centrami koordynacji.

Z uwagi na duże zainteresowanie właściwościami magnetycznymi związków kompleksowych miedzi(II), wynikającymi w głównej mierze z obecności jednego niesparowanego elektronu ($3d^9$) oraz zaangażowania tylko jednego orbitala w oddziaływanie między centrami magnetycznymi w sieci krystalicznej, w pracy **H20** przedstawiłem po raz pierwszy opis właściwości magnetycznych kompleksu zawierającego jednostkę strukturalną typu $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$ (rys. 12).

Dotychczasowe badania właściwości magnetycznych oraz analiza struktur krystalicznych kompleksów wskazują, że charakter oddziaływań pomiędzy

paramagnetycznymi jonami miedzi(II) zależy od wielu cech strukturalnych, w których odległość Cu...Cu nie zawsze jest kluczowym parametrem [43]. Z tego powodu projektowanie nowych związków kompleksowych miedzi poprzez dobór odpowiedniego rodzaju ligandów umożliwiłoby otrzymanie połączeń o interesujących właściwościach magnetycznych [44].

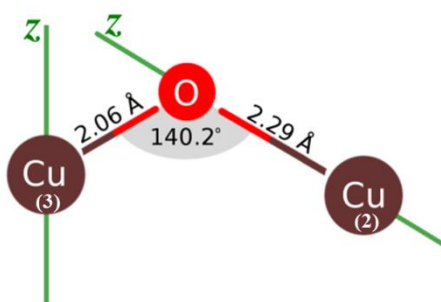
Analiza zależności wartości funkcji $\chi_M T$ próbki proszkowej kompleksu $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]_2[\text{Cu}(\text{Hnta})_2] \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ od temperatury bezwzględnej T wskazuje na występowanie oddziaływań antyferromagnetycznych w sieci krystalicznej kompleksu [H20]. O obecności oddziaływań antyferromagnetycznych świadczy również wyznaczona eksperymentalnie wartość efektywnego momentu magnetycznego ($\mu_{\text{eff}} = 0,85 \text{ M.B.}$), która jest znacznie niższa w porównaniu z wartością μ_{eff} charakterystyczną dla nieoddziałujących ze sobą jonów miedzi(II) ($\mu_{\text{eff}} = 1,82 \text{ M.B.}$) [43].

Biorąc pod uwagę fakt, że sól kompleksowa miedzi(II) $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]_2[\text{Cu}(\text{Hnta})_2] \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ zbudowana jest z dwóch dwurdzeniowych kationów $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$ oraz jednego monomerycznego dianionu $[\text{Cu}(\text{Hnta})_2]^{2-}$, to najbardziej prawdopodobna droga wzajemnych oddziaływań magnetycznych o charakterze ferromagnetycznym lub antyferromagnetycznym przebiega pomiędzy jonami miedzi(II) tworzącymi dwurdzeniową jednostkę koordynacyjną. Możliwe jest również oddziaływanie pomiędzy kationem ($[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$) oraz anionem kompleksowym ($[\text{Cu}(\text{Hnta})_2]^{2-}$). Z uwagi jednak na duże rozcieńczenie diamagnetyczne (odległość $\text{Cu}_{\text{kation}} - \text{Cu}_{\text{anion}} = 8,708 \text{ \AA}$) można przyjąć, że oddziaływanie to wnosi zaniedbywalny wkład do obserwowanych właściwości magnetycznych kompleksu.

Liczne badania dwurdzeniowych kompleksów Cu^{2+} wykazały, że ich właściwości magnetyczne uwarunkowane są geometrią koordynacyjną jonów miedzi(II), długością wiązania Cu-Y oraz kątem walencyjnym Y-Cu-Y ($Y = \text{OH}^-, \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-$), a także odległością Cu...Cu [47-50]. Jony miedzi(II) obecne w kationie $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$ znajdują się w polu ligandów o symetrii zniekształconej bipiramidy tetragonalnej [H20]. Rozszczepienie poziomów energetycznych orbitali d , wywołane obniżeniem symetrii sfery koordynacyjnej jonu miedzi(II) (wydłużenie wzdłuż osi z wiązań jon metalu – atom donorowy liganda) powoduje obsadzenie orbitala $d_{x^2-y^2}$ jednym (niesparowanym) elektronem. Obserwacja ta pozostaje w zgodzie z obliczonymi na podstawie zarejestrowanych widm EPR wartościami czynników rozszczepienia spektroskopowego g ($g_x = g_y = 2,05$, $g_z = 2,23$) [H20]. W sytuacji, gdyby niesparowany elektron zajmował orbital d_{z^2} wartość jednego z parametrów g powinna być w przybliżeniu równa 2 [51,52].

Zależność pomiędzy typem oddziaływania między centrami magnetycznymi a kątem walencyjnym Cu-O-Cu jest dobrze udokumentowana [46-50]. Oddziaływanie Cu-Cu w kompleksach dwurdzeniowych ma charakter ferromagnetyczny, gdy wartość kąta Cu-O-Cu jest mniejsza niż 97° . Oddziaływania antyferromagnetyczne ujawniają się z kolei w kompleksach, w których wartość rozważanego kąta jest większa od 97° . W badanym kompleksie kąt Cu-O-Cu wynosi $140,2^\circ$, wobec czego spełnione jest kryterium występowania wzajemnych oddziaływań o charakterze antyferromagnetycznym (rys. 13). Wyznaczony parametr wzajemnych oddziaływań J pomiędzy centrami Cu^{2+} w badanym kompleksie ($J = -2,47 \text{ cm}^{-1}$) przyjmuje znacznie mniej ujemną wartość w porównaniu z wartością parametru J ($J < -250 \text{ cm}^{-1}$) [47], charakterystyczną dla kompleksów zawierających mostek Cu-O(H)-Cu, w którym kąt walencyjny ma wartość zbliżoną do kąta Cu-O-Cu w $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$.

Zjawisko to można wytłumaczyć udziałem w tworzeniu wiązań Cu-O-Cu różnych orbitali d obu jonów Cu^{2+} . Wynika to z faktu, że w jonie $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$ mostkowy atom tlenu znajduje się w pozycji ekwatorialnej względem atomu Cu(3), natomiast względem atomu Cu(2) w pozycji aksjalnej (rys. 13). W przypadku atomu Cu(2) jest to nieaktywny magnetycznie orbital d_{z^2} (obsadzony dwoma elektronami), który efektywnie osłabia wzajemne oddziaływanie między centrami magnetycznymi w dwurdzeniowym kationie kompleksowym.



Rysunek 13. Schemat orientacji osi z przechodzących przez wiązania wydłużone na skutek efektu Jahn-Tellera w dwurdzeniowym jonie kompleksowym $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]^+$.

Rozkład termiczny nitrylotrioctanowych kompleksów oksowanadu(IV) jest procesem złożonym i składa się z kilku, następujących bezpośrednio po sobie etapów [H16, H17, H18]. Procesom rozkładu towarzyszą prawdopodobnie złożone reakcje utleniania i redukcji [53,54], przez co zaproponowanie równań reakcji opisujących rozkład kompleksów jest trudne. Masa stałych produktów rozkładu w atmosferze gazu obojętnego (argon) sugeruje, że końcowym

produktem termicznych przemian związków jest tlenek wanadu(II). Za redukcję V^{4+} do V^{2+} mogą odpowiadać dwa czynniki. Pierwszy z nich to elementarny węgiel powstający w wyniku pirolizy liganda zachodzącej w atmosferze argonu. Drugim czynnikiem może być atom azotu obecny w kationie lub/i w ligandzie aminokarboksylianowym, który może uczestniczyć w wewnątrz- i w międzycząsteczkowych procesach utleniania i redukcji [55,56].

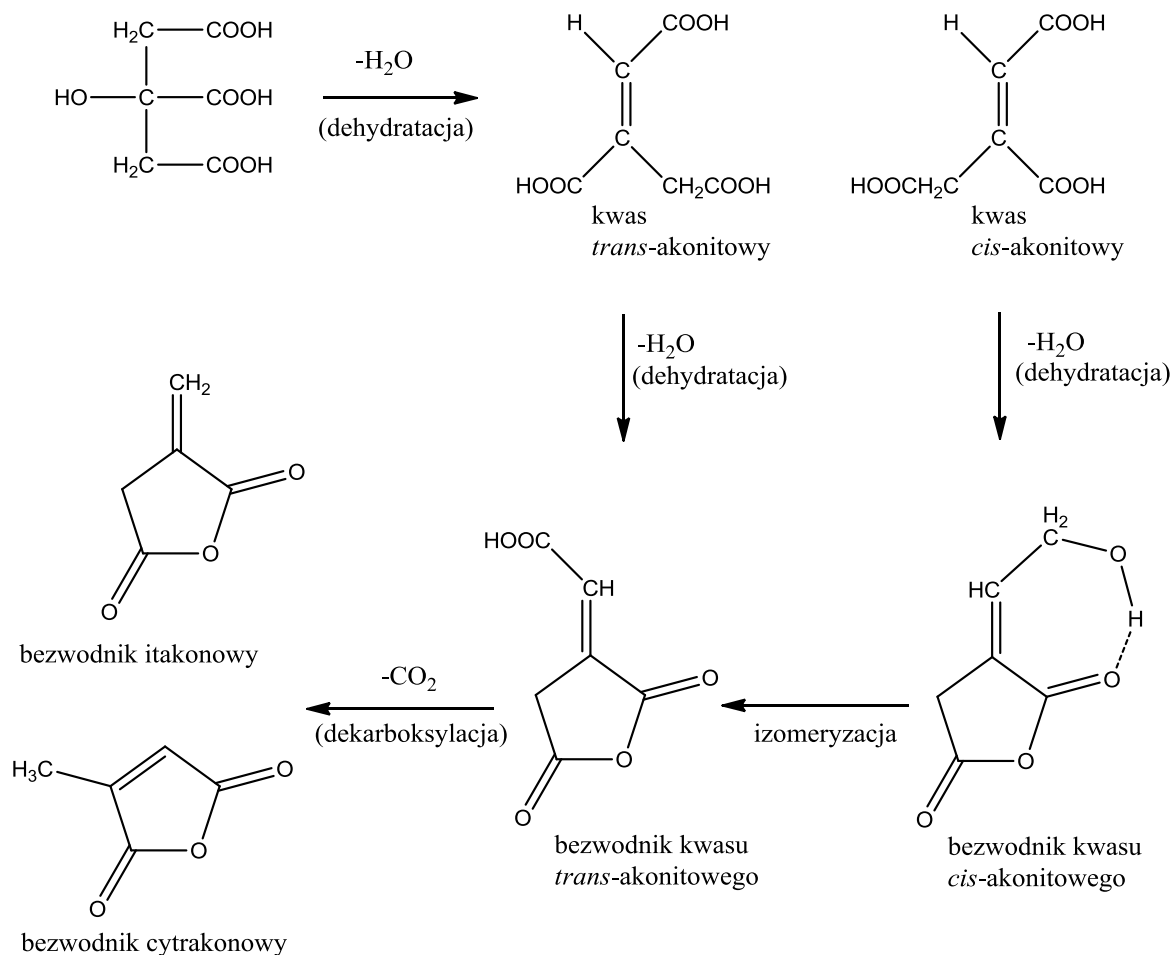
Inna sytuacja dotyczy rozkładu termicznego kwasu cytrynowego opisanego w pracy [H21], znajdującego zastosowanie do syntezy nanoproszków domieszkowanych jonami ziem rzadkich lub pierwiastkami przejściowymi [57,58]. Kwas cytrynowy stosowany jest w metodzie Pechiniego jako wypełniacz niepolimerowy służący do modyfikacji rozmiarów i stopnia porowatości nanoproszków, który można usunąć przez obróbkę cieplną lub rozkład termiczny bez negatywnego wpływu na właściwości materiału [59-61].

W pracy H21 opisałem rozkład termiczny kwasu cytrynowego na podstawie wyników analizy TG-FTIR, TG-MS, DSC oraz obliczeń teoretycznych (metoda DFT). W celu uzyskania dodatkowych informacji pomocnych w opisie przemian termicznych badanego związku analizie termicznej poddałem również kwas *trans*- oraz *cis*-akonitowy. Na podstawie danych eksperymentalnych oraz teoretycznych zaproponowałem prawdopodobny sposób przemian termicznych badanych kwasów karboksylowych (rys. 14).

Rozkład badanych związków jest procesem złożonym, prowadzącym poprzez reakcje dehydratacji i dekarboksylacji do powstania różnych produktów pośrednich, których jednoznaczne rozróżnienie nie jest proste z uwagi na podobieństwa strukturalne.

Analiza produktów lotnych rozkładu kwasu cytrynowego oraz *trans*- i *cis*-akonitowego za pomocą spektrometru mas wskazuje, że w każdym przypadku pojawiają się jony o wartościach $m/z = 39$ oraz 68 , charakterystyczne zarówno dla bezwodnika itakonowego, jak i dla bezwodnika cytrakonowego. Widma IR produktów rozkładu wskazują natomiast, że rozkład analizowanych kwasów prowadzi ostatecznie do powstania tego samego produktu. Świadczą o tym pojawiające się na widmach IR nowe pasma drgań przy 1855 i 1794 cm^{-1} charakterystyczne dla cyklicznych bezwodników kwasowych. To z kolei przemawia za tym, że jednym z końcowych produktów przemian może być bezwodnik itakonowy lub/i bezwodnik cytrakonowy. Konfiguracja geometryczna kwasu akonitowego (*trans*-/ *cis*-) wpływa w istotny sposób na przebieg rozkładu. Kwas *cis*-akonitowy wykazuje znacznie mniejszą stabilność termiczną w porównaniu z izomerem *trans*. W pierwszym etapie rozkładu kwas *cis*-akonitowy ulega dehydratacji do bezwodnika *cis*-akonitowego. Bezwodnik *cis*-akonitowy ulega następnie przemianie konformacyjnej (proces egzotermiczny, krzywa

DSC) prowadzącej do powstania izomeru *trans*. Powyższe przypuszczenia potwierdza obliczona metodą DFT zmiana entalpii izomeryzacji, $\Delta H_{\text{izomer.}}$, której wartość dla reakcji: bezwodnik kwasu *cis*-akonitowego \rightarrow bezwodnik kwasu *trans*-akonitowego wynosi: $\Delta H_{\text{izomer.}} = H_{\text{trans}} - H_{\text{cis}} = -30,66 \text{ kJ mol}^{-1}$, a obliczona zmiana entalpii swobodnej procesu izomeryzacji $\Delta G_{\text{izomer.}}$ wynosi $-27,48 \text{ kJ mol}^{-1}$.

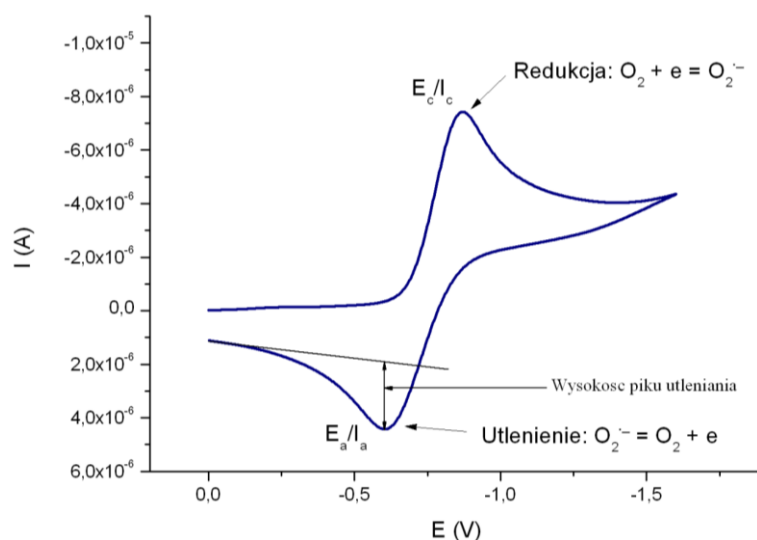


Rysunek 14. Schemat termicznych przemian kwasu cytrynowego oraz *trans*- i *cis*-akonitowego w atmosferze argonu [H21].

c) Aktywność przeciwutleniająca kompleksów karboksylanowych (badania chemiczne)

W pracy H22 przedstawiłem po raz pierwszy dowody wskazujące jednoznacznie, że karboksylanowe kompleksy oksowanadu(IV), kobaltu(II) oraz niklu(II) są zdolne do usuwania ze środowiska reakcji anionorodnika ponadtlenkowego $\text{O}_2^{\cdot-}$. Zdolność badanych kompleksów do reakcji z $\text{O}_2^{\cdot-}$ oceniłem wykorzystując zaadoptowaną do tego celu i opisaną

po raz pierwszy w pracy **H22** (następnie wykorzystaną w pracach **H12 - H15, H17** oraz **H23**) metodologię, wykorzystującą technikę woltamperometrii cyklicznej, opartą na analizie wysokości sygnału odpowiadającego reakcji utleniania $O_2^{\cdot-}$, który maleje proporcjonalnie do liczby moli usuniętego anionorodnika (rys. 15).



Rysunek 15. Woltamperogram procesu redukcji tlenu i utleniania anionorodnika ponadtlenkowego [**H22**].

Diglikolanowe kompleksy oksowanadu(IV) wykazują wyższą reaktywność względem anionorodnika $O_2^{\cdot-}$ w porównaniu z kompleksami tiodioctanowymi. Z kolei kompleksy kobaltu(II) oraz niklu(II) z ligandem tiodioctanowym posiadają silniejsze właściwości przeciwutleniające niż analogiczne kompleksy diglikolanowe. Z reguły, obecność w sferze koordynacyjnej ligandów dodatkowych (tj. phen, bpy) powoduje wzrost reaktywności diglikolanowych, tiodioctanowych oraz iminodioctanowych kompleksów względem anionorodnika ponadtlenkowego. Można przypuszczać, że aktywność przeciwutleniająca omawianych kompleksów zależy zarówno od właściwości utleniająco – redukujących kationu stanowiącego centrum koordynacji, jak i właściwości donorowo-akceptorowych atomów biorących udział w tworzeniu wiązań koordynacyjnych. Istotnym czynnikiem mającym wpływ na aktywność przeciwutleniającą kompleksów są ligandy stabilizujące niższe stopnie utlenienia jonu centralnego w kompleksie, który uległ redukcji w reakcji z rodnikiem.

Aktywność przeciwutleniającą kompleksów karboksylanowych potwierdziłem również w reakcjach ze stabilnymi rodnikami organicznymi, takimi jak rodnik 1,1-difenylo-2-

pikrylohydrazylu (DPPH[•]) oraz kationorodnik kwasu 2,2'-azynobis-3-etylobenzotiazolino-6-sulfonowego (ABTS^{•+}) [**H12 - H15, H17, H18**].

Na uwagę zasługuje fakt, że jedynie karboksylanowe kompleksy oksowanadu(IV) wykazują reaktywność względem rodników DPPH[•] oraz ABTS^{•+}. Związki kompleksowe kobaltu(II) oraz niklu(II), a także wolne, niezwiązane z jonem metalu ligandy karboksylanowe (oraz ligandy dodatkowe: phen i bpy) nie reagują z rodnikami DPPH[•] oraz ABTS^{•+}. Wyniki badań opisane w pracach **H4, H12 - H15, H17, H22, H23** wykazały, że dobór odpowiednich ligandów karboksylanowych determinuje aktywność przeciwutleniającą kompleksów. Ich aktywność jest wyższa w porównaniu z aktywnością prostej soli nieorganicznej, siarczanu(VI) oksowanadu(IV). Wyniki badań aktywności przeciwutleniających karboksylanowych kompleksów oksowanadu(IV) otwierają nową perspektywę ich wykorzystania nie tylko jako substancji wykazujących działanie insulino-mimetyczne [62-65] czy przeciwnowotworowe [66-69], ale także jako związków o obiecujących właściwościach cytoprotekcyjnych względem reaktywnych form tlenu.

d) Aktywność biologiczna kompleksów karboksylanowych

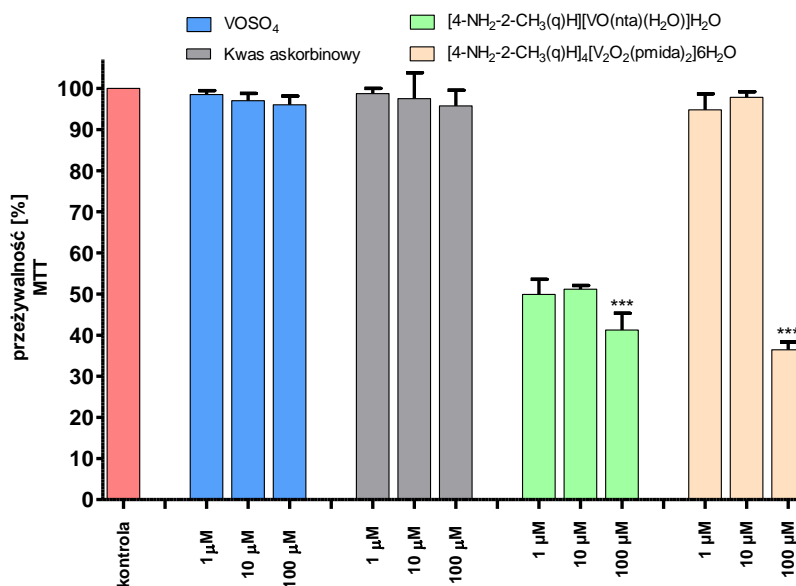
i) badania aktywności cytoprotekcyjnej kompleksów wobec immortalizowanych mysich komórek hipokampa HT22 oraz komórek ludzkich fibroblastów

W pracach **H14, H15, H17, H18, H22** przedstawiłem wyniki badań wskazujące, że karboksylanowe kompleksy jonów metali to ważna grupa związków, zdolnych do ochrony komórek neuronowych hipokampa myszy przed uszkodzeniem oksydacyjnym. Do badań aktywności biologicznej kompleksów wybrane zostały mysie komórki neuronowe hipokampa (linia komórkowa HT22), które ze względu na brak jonotropowych receptorów glutaminianu (iGluRs) są uznanym modelem w badaniach neuronalnego stresu oksydacyjnego *in vitro*. Dodatkowo, zbadany również został wpływ związków na komórki ludzkie (fibroblasty) [**H4, H23**]. W celu indukcji uszkodzeń oksydacyjnych badane komórki traktowano nadtlenkiem wodoru, który jest powszechnie stosowany w modelu stresu oksydacyjnego w badaniach *in vitro* [70-72]. Testom biologicznym (MTT, LDH) zostały poddane głównie kompleksy oksowanadu(IV) z uwagi na fakt, iż wykazywały one najwyższą aktywność przeciwutleniającą w testach chemicznych (pomiaru elektrochemiczne CV [**H12 - H15, H17, H23**], spektrofotometryczne [**H8, H13 - H16, H19, H23**]). Wyniki badań wskazują, że nie wszystkie związki, które zdolne są do usuwania ze środowiska reakcji rodników,

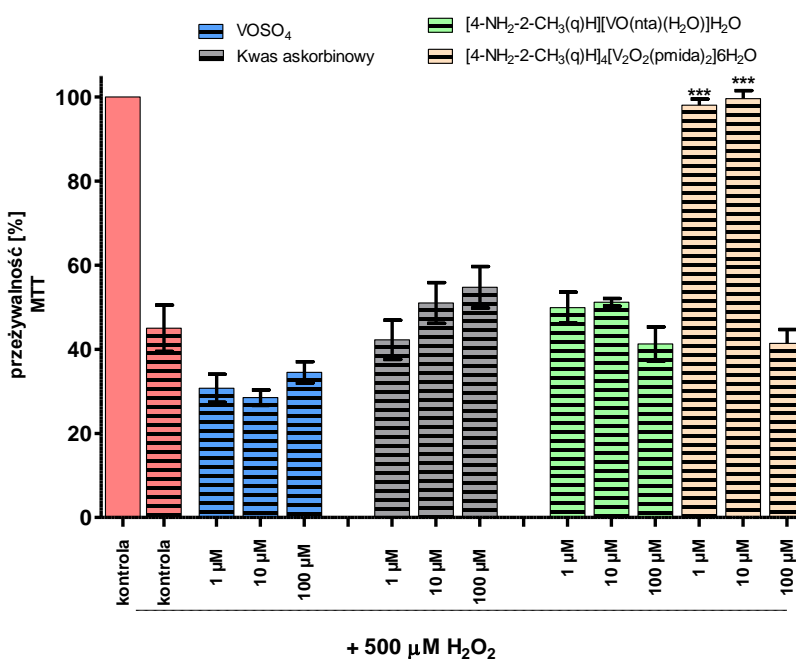
charakteryzują się aktywnością cytoprotekcyjną wobec badanych linii komórkowych (linia mysich neuronów hipokampa – HT22, komórki ludzkich fibroblastów). Taka sytuacja związana jest z tym, że warunki w jakich prowadzone są badania chemiczne często różnią się od tych, w których prowadzone są badania biologiczne.

W odróżnieniu od karboksylanowych kompleksów oksowanadu(IV), prosta sól oksowanadu(IV) nie wykazuje działania ochronnego wobec uszkodzenia oksydacyjnego w całym zakresie stężeń. Zjawisko to jest prawdopodobnie związane z tym, że w danych warunkach pomiarowych VOSO_4 łatwo ulega utlenieniu przekształcając się w jony ortowanadanowe(V) – VO_4^{3-} , które nie są zdolne do usuwania ze środowiska nadtlenu wodoru oraz reaktywnych form tlenu i azotu generowanych przez H_2O_2 [73]. Ponadto, w reakcji utleniania jonów oksowanadu(IV) może powstawać anionorodnik ponadtlenkowy $\text{O}_2^{\cdot-}$, który pośredniczy w procesie apoptozy poprzez utlenianie białek, lipidów i kwasów nukleinowych, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia struktur komórkowych: $\text{VO}^{2+} + \text{O}_2 + 3\text{H}_2\text{O} = \text{VO}_4^{3-} + \text{O}_2^{\cdot-} + 6\text{H}^+$. Innym czynnikiem wpływającym na różnice w aktywności VOSO_4 oraz karboksylanowych kompleksów oksowanadu(IV) jest, w przypadku tych ostatnich, obecność w sferze koordynacyjnej silnych ligandów regulujących stężenie wolnych, nie związanych z ligandem jonów VO^{2+} [74]. Zaobserwowałem, że im trwalszy (termodynamicznie) jest kompleks oksowanadu(IV) tym większa jest przeżywalność w jego obecności komórek poddanych działaniu ksenobiotyku.

Na szczególną uwagę zasługuje kompleks oksowanadu(IV) z ligandem *N*-(fosfonianometylo)iminodioctanowym $[4\text{-NH}_2\text{-2-CH}_3(\text{q})\text{H}]_4[\text{V}_2\text{O}_2(\text{pmida})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [**H19**]. Związek ten efektywnie chroni mysie komórki hipokampa przed szkodliwym działaniem nadtlenu wodoru przy stężeniach, w których jednocześnie nie jest toksyczny wobec badanej linii komórkowej (rys. 16 i 17). Warto również podkreślić, że jego aktywność cytoprotekcyjna jest wyższa w porównaniu z aktywnością kwasu askorbinowego, substancji wzorcowej o znanych właściwościach przeciwutleniających.



Rysunek 16. Przeżywalność komórek HT22 zbadana przy wykorzystaniu testu MTT po 48 godzinach ekspozycji na badane związki oraz wzorce (VOSO₄, kwas askorbinowy). Wyniki zostały podane wraz z odchyleniem standardowym ± SD uzyskanym z 3-4 eksperymentów. ***p<0,01 względem próby kontrolnej [H19].



Rysunek 17. Przeżywalność komórek HT22 zbadana przy wykorzystaniu testu MTT po 48 godzinach ekspozycji na badane związki kompleksowe oraz wzorce (VOSO₄, kwas askorbinowy) w obecności 500 µM H₂O₂. Wyniki zostały podane wraz z odchyleniem standardowym ± SD uzyskanym z 3-4 eksperymentów. **p<0,001, ***p<0,001, względem H₂O₂ [H19].

Pomimo faktu, że na obecnym etapie badań określenie mechanizmów działania cytoprotekcyjnego badanych kompleksów jest trudne, można przypuszczać, że związek zawierający jon kompleksowy $[\text{VO}(\text{pmida})]^{2-}$ jest potencjalnie dobrym kandydatem do dalszych badań mechanizmu działania ochronnego kompleksów oksowanadu(IV). Przemawia za tym niska toksyczność kompleksu (w zakresie niskich stężeń), jak również wysoka aktywność cytoprotekcyjna.

W pracach **H4** i **H23** przedstawione zostały wyniki badań nad aktywnością biologiczną diglikolanowych kompleksów oksowanadu(IV), kobaltu(II) oraz niklu(II) względem komórek ludzkich fibroblastów. Rezultaty badań wskazują, że w większości przypadków najwyższą aktywność cytoprotekcyjną względem uszkodzenia oksydacyjnego (wywołanego działaniem H_2O_2) wykazywały związki kobaltu(II), a najniższą związki niklu(II). Kompleksy oksowanadu(IV) również wykazują właściwości ochronne, ale tylko przy krótkim czasie ekspozycji (do 1 godziny). Przy dłuższym czasie ekspozycji (48 godz.) ich aktywność maleje, zwiększają się jednocześnie ich właściwości cytotoksyczne.

Opisane w pracach **H4**, **H14**, **H15**, **H17**, **H18**, **H22** oraz **H23** wyniki badań odsłoniły nowe, nie opisane jak dotąd w literaturze, możliwości wykorzystania małowcząsteczkowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV) jako substancji o obiecujących właściwościach cytoprotekcyjnych, mogących znaleźć w przyszłości zastosowanie w nowoczesnej medycynie do leczenia chorób o różnej etiologii i do ochrony zdrowych tkanek podczas terapii.

ii) badania aktywności przeciwbakteryjnej kompleksów

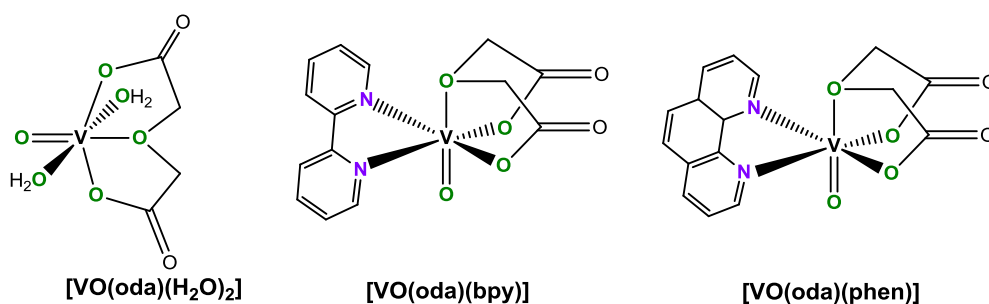
W pracy **H4** przedstawiłem wyniki badań nad aktywnością przeciwbakteryjną trzech diglikolanowych kompleksów, tj. $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{Co}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ oraz $[\text{Ni}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ wobec 6 różnych gatunków bakterii, z czego 5 gatunków (z wyjątkiem *Bacillus subtilis* - laseczka sienna) to gatunki mogące wywoływać zakażenia oportunistyczne u człowieka: *Escherichia coli* (pałeczka okrężnicy), *Enterococcus faecalis* (paciorkowiec kałowy), *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczka ropy błękitnej), *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty), *Staphylococcus epidermidis* (gronkowiec skórny). Badania wykazały, że wzrost szczepów bakteryjnych jest efektywnie hamowany przez badane kompleksy. Największą aktywność przeciwbakteryjną wykazywał diglikolanowy kompleks kobaltu(II) [**H4**].

iii) badania aktywności przeciwnowotworowej kompleksów oksowanadu(IV) wobec ludzkich komórek nowotworowych kości

Duże nadzieje wiąże się obecnie z możliwościami zastosowania związków wanadu w terapii nowotworowej kości. Zainteresowanie efektami biologicznego działania wanadu w tkankach twardych wynika z faktu, że po wchłonięciu związku wanadu utrzymywane są głównie w kościach ssaków, a okres ich półtrwania wynosi około 5 dni [75]. Badania prowadzone z wykorzystaniem różnych modeli biologicznych dowodzą, że kompleksy wanadu mogą działać promująco, jak i hamująco na proliferację i przeżywalność komórek prawidłowych, a także neoplastycznych.

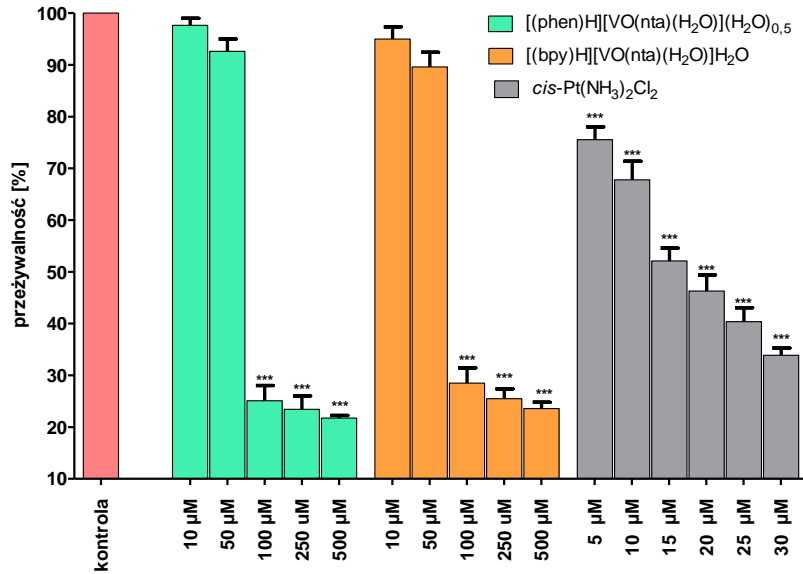
Uwagę zwrócono między innymi na grupę diglikolanowych kompleksów oksowanadu(IV) (rys. 18). $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$ oraz $[\text{VO}(\text{oda})(\text{phen})]$ hamowały proliferację zarówno komórek nowotworowych szczura (linia UMR106), jak i komórek prawidłowych osteoblastów (linia MC3T3E1), przy czym ich toksyczność była silniejsza wobec komórek prawidłowych. Z kolei $[\text{VO}(\text{oda})(\text{bpy})]$ wykazywał wyższą selektywność w stosunku do komórek linii UMR106 [67].

Mechanizm działania przeciwnowotworowego związków wanadu nie jest do tej pory w pełni znany. Na podstawie badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych przypuszcza się, że powodują one wzrost indeksu apoptotycznego (to jest odsetka komórek, które weszły na drogę apoptozy) w komórkach neoplastycznych. Mogą one również przyczyniać się do zwiększenia ekspresji białka p53, które indukuje komórkową apoptozę [76]. Z kolei działanie związków wanadu na ludzkie komórki nowotworowe kości jest podobne do działania *cis*-platyny ($\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$), która tworzy wiązania krzyżowe pomiędzy sąsiadującymi nićmi DNA utrudniając jego replikację, co prowadzi do apoptozy. Postuluje się także, że związki wanadu utrudniają wzajemne oddziaływanie DNA i czynników transkrypcyjnych, przy czym związki wanadu(V) są prawdopodobnie odpowiedzialne za oddziaływanie z nićmi DNA, natomiast związki wanadu(IV) utrudniają łączenie czynników transkrypcyjnych z DNA [77].

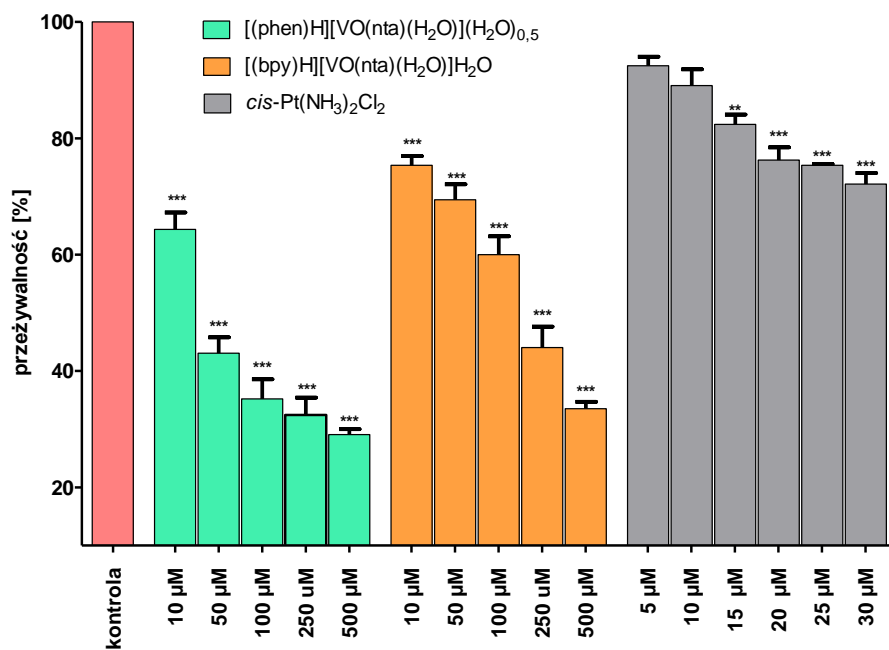


Rysunek 18. Wzory półstrukturalne wybranych diglikolanowych kompleksów oksowanadu(IV) wykazujących działanie przeciwnowotworowe względem komórek nowotworowych kości.

W pracach **H16** oraz **H18** przedstawiłem wyniki badań nad wpływem wybranych karboksylanowych kompleksów oksowanadu(IV), tj. [(bpy)H][VO(ota)(H₂O)]·H₂O [**H16**], [(phen)H][VO(ota)(H₂O)](H₂O)_{0,5} [**H16**] i [4-CH₃(py)H][VO(ota)(H₂O)] [**H18**] na komórki kości nietransformowane nowotworowo (linia komórkowa: ludzkie płodowe osteoblasty hFOB 1.19) (rys. 19) oraz na komórki nowotworowe kostniakomięsaka (linie komórkowe MG-63 oraz HOS) (rys. 20). Wyniki testów (MTT oraz LDH) dostarczyły informacji na temat selektywnego działania związków względem komórek zdrowych (hFOB 1.19) oraz nowotworowych (MG-63 oraz HOS). Oceniona została również aktywność antyproliferacyjna badanych połączeń wobec użytych linii komórek nowotworowych (test BrdU) (rys. 21). Aktywność biologiczną badanych kompleksów oksowanadu(IV) porównałem z aktywnością substancji wzorcowej: *cis*-platyny [78,79], która jest obecnie jednym z najszerzej stosowanych leków chemioterapeutycznych w leczeniu nowotworów [69,80]. W komórkach kostniakomięsaka *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂ indukuje selektywne hamowanie syntezy DNA, a w konsekwencji proliferację i rozmnażanie komórek.



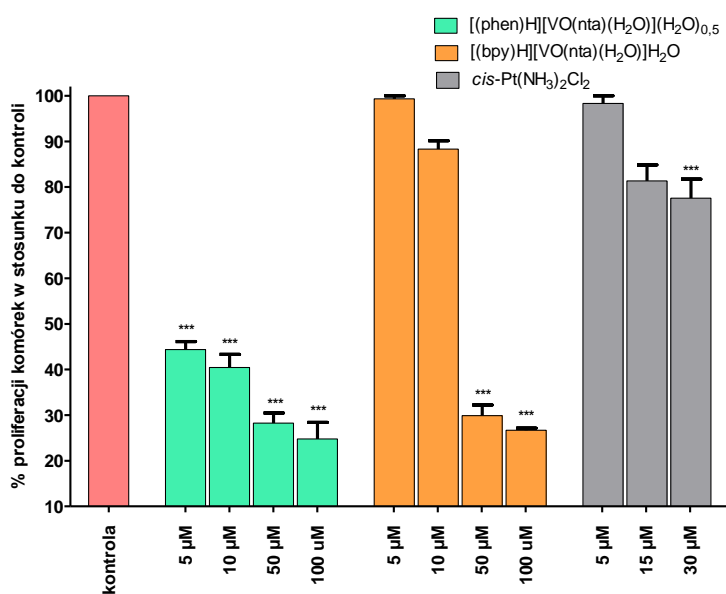
Rysunek 19. Przeżywalność komórek kości nietransformowanych nowotworowo (**hFOB 1.19**) inkubowanych przez 48 godzin w obecności [(phen)H][VO(anta)(H₂O)](H₂O)_{0,5} oraz [(bpy)H][VO(anta)(H₂O)]·H₂O, a także *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂ zbadana przy wykorzystaniu testu LDH. Wyniki zostały podane wraz z odchyleniem standardowym ± SD uzyskanym z 3 niezależnych eksperymentów. ****p* < 0,001 względem próby kontrolnej [**H16**].



Rysunek 20. Przeżywalność komórek nowotworowych kostniakomięśaka (**MG-63**) inkubowanych przez 48 godzin w obecności [(phen)H][VO(anta)(H₂O)](H₂O)_{0,5} oraz [(bpy)H][VO(anta)(H₂O)]·H₂O, a także *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂ (kontrola pozytywna) zbadana przy wykorzystaniu testu LDH. Wyniki zostały podane wraz z odchyleniem standardowym ± SD uzyskanym z 3 eksperymentów. ***p* < 0,01; ****p* < 0,001 względem próby kontrolnej [**H16**].

Najwyższą aktywność antyproliferacyjną spośród badanych związków w stosunku do linii komórek nowotworowych MG-63 (oraz HOS) wykazywał kompleks $[(\text{phen})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_{0,5}$ (rys. 21), którego aktywność przeciwnowotworowa była znacznie wyższa w porównaniu z aktywnością substancji wzorcowej *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂.

Wartym odnotowania jest również fakt, że kompleks $[(\text{phen})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_{0,5}$ wykazuje działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych MG-63 i HOS przy stężeniach, w których nie jest toksyczny względem komórek zdrowych (hFOB 1.19). Podobną selektywnością charakteryzował się związek $[(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$, jednakże jego aktywność antyproliferacyjna była nieco niższa w porównaniu z aktywnością kompleksu z kationem 1,10-fenantroliniowym (rys. 21). Obserwacja ta stanowi przesłanie, że $[(\text{phen})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_{0,5}$ oraz $[(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ mogą być zaliczone do związków kandydujących do roli środków przeciwnowotworowych w badanych modelach komórkowych.



Rysunek 21. Wpływ $[(\text{phen})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_{0,5}$, $[(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ oraz *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂ (kontrola pozytywna) na proliferację komórek **MG-63**. Oznaczenie wykonano testem BrdU. Komórki inkubowano przez 48 godzin ze wzrastającymi stężeniami badanych związków. Wyniki zostały podane wraz z odchyleniem standardowym \pm SD uzyskanym z 3 eksperymentów. ****p* < 0,001 względem próby kontrolnej [H16].

W odróżnieniu od $[(\text{phen})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_{0,5}$ oraz $[(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$, sól kompleksowa zawierająca kation 4-metylopirydyniowy, $[4\text{-CH}_3(\text{py})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]$, charakteryzowała się brakiem selektywności wobec zdrowych

i nowotworowych komórek. Właściwości biologiczne dyskwalifikują zatem kompleks $[4\text{-CH}_3(\text{py})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]$ jako substancję mogącą pełnić rolę czynnika przeciwnowotworowego w modelu komórek kostniakomięsaka. Powyższa obserwacja stanowi przesłankę, że aktywność przeciwnowotworowa badanych kompleksów może być w pewnym stopniu uwarunkowana rodzajem kationu pełniącego rolę przeciwjonu.

Pomimo, iż mechanizm działania przeciwnowotworowego związków oksowanadu(IV) wciąż pozostaje do zbadania, można przypuszczać, że wyższa aktywność antyproliferacyjna $[(\text{phen})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_{0,5}$ w porównaniu z $[(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ wynika z silniejszych właściwości interkalujących 1,10-fenantroliny, która efektywniej oddziałuje z DNA niż 2,2'-bipyrydył, hamując tym samym namnażanie komórek nowotworowych. Znaczna selektywność obu badanych związków wobec komórek nowotworowych pozwala przypuszczać, że kompleksy te stanowią ważną grupę związków, które warto wziąć pod uwagę podczas poszukiwania nowych syntetycznych połączeń wykazujących aktywność cytotoksyczną względem komórek nowotworowych kości.

e) Podsumowanie

Pomimo faktu, iż ligandy karboksylanowe stanowią wciąż niesłabnące zainteresowanie licznych grup badawczych, to badania przedstawione w publikacjach stanowiących osiągnięcie naukowe [H1- H23] odsłaniają nowe, nie opisane jak dotąd w literaturze, możliwości ich wykorzystania do projektowania, syntezy oraz badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV), kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) oraz cynku. Opisane w ramach przedstawionego osiągnięcia naukowego wyniki badań pozwalają nie tylko znaleźć elementy nowości naukowej rozszerzającej stan wiedzy na temat chemii koordynacyjnej ligandów karboksylanowych, ale również myśleć o potencjale innowacyjnym efektów przeprowadzonych prac, które mogą znaleźć zastosowanie w laboratoriach, działalności technologicznej, a także w obszarze *life science*. Uzyskane rezultaty badań są zatem ważne zarówno ze względów poznawczych, jak również z uwagi na potencjalne możliwości ich praktycznego zastosowania.

Opracowane i przedstawione w ramach osiągnięcia naukowego sposoby wykorzystania ligandów karboksylanowych w badaniach fizykochemicznych (technika izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego), do badania zależności między strukturą

kompleksów karboksylanowych a ich właściwościami fizykochemicznymi, a także do badania aktywności biologicznej jonów metali ze szczególnym uwzględnieniem jonów oksowanadu(IV) pozwoliły osiągnąć zaplanowane cele oraz na sformułowanie następujących najważniejszych wyników wynikających z przeprowadzonych badań naukowych:

- 1) Ligandy karboksylanowe stanowią bardzo dobry model do badania właściwości fizykochemicznych związków kompleksowych. Zaproponowana alternatywna metoda wyznaczania entalpii reakcji kompleksowania jonów metali przy wykorzystaniu techniki izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego oraz techniki miareczkowania potencjometrycznego może zostać zaadoptowana do badania reakcji równowagowych, w których uczestniczą również innego rodzaju ligandy posiadające grupy funkcyjne zdolne do wymiany protonu.
- 2) Wyznaczone metodą miareczkowania kalorymetrycznego oraz potencjometrycznego wartości stałych trwałości oraz funkcje termodynamiczne reakcji jonów kobaltu(II), niklu(II) oraz cynku ze składnikami roztworów buforowych (Mes, Pipes, Caco) stanowią ważne źródło danych, które może zostać wykorzystane do wyznaczania niezależnych od warunków pomiarowych parametrów reakcji przebiegających w roztworach buforowych. Wyznaczone parametry reakcji, niezależne od warunków pomiarowych uwzględniają udział reakcji konkurencyjnych w procesie kompleksowania jonu metalu, a ich wartości mogą być porównywane z wynikami pomiarów uzyskanymi przy wykorzystaniu innych technik pomiarowych.
- 3) Zaproponowany sposób zastosowania liganda karboksylanowego (tj. jonu nitrylotriooctanowego) do badania reakcji jon metalu – składnik roztworu buforowego (zasada Brönsteda) można wykorzystać do badania analogicznych oddziaływań typu jon metalu – słaby ligand metodą izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego.
- 4) Wyznaczone metodą izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego wartości entalpii reakcji jonów tego samego metalu z ligandami wykazującymi identyczny sposób koordynacji jonu metalu, lecz różniącymi się rodzajem atomów donorowych mogą być pomocne w ocenie udziału charakteru kowalencyjnego w analizowanym wiązaniu jon metalu - ligand.
- 5) Opisałem po raz pierwszy możliwość zastosowania techniki izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego do badania kinetyki reakcji kompleksowania jonów metali ligandami karboksylanowymi.

- 6) Wykazałem, że zastosowanie do syntezy ligandów karboksylanowych oraz dobór odpowiedniego rodzaju heterocyklicznych zasad organicznych pełniących rolę ligandów dodatkowych (kompleksy obojętne) lub przeciwjonów (kompleksy typu soli) stwarza możliwości projektowania nowych związków koordynacyjnych o interesujących właściwościach fizykochemicznych i biologicznych.
- 7) Obecność w sferze koordynacyjnej kompleksów karboksylanowych cząsteczek wody, które łatwo ulegają podstawieniu, umożliwia projektowanie nowych połączeń koordynacyjnych wykazujących pożądane właściwości fizykochemiczne i biologiczne.
- 8) Nitrylotrioctanowe kompleksy oksowanadu(IV) z kationem 1,10-fenantroliniowym, 2,2'-bipirydyniowym oraz 4-metylopirydyniowym to pierwsze przykłady strukturalnie scharakteryzowanych związków zawierających w sieci krystalicznej wyraźnie wyodrębnione, monomeryczne jednostki strukturalne $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$.
- 9) W oparciu o analizę struktury krystalicznej wyjaśniłem po raz pierwszy przyczynę bardzo słabych oddziaływań antyferromagnetycznych w soli kompleksowej $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Cu}(\text{nta})(\text{phen})]_2[\text{Cu}(\text{Hnta})_2] \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ zawierającej rzadko spotykany mostek typu $\mu_{1,1}\text{-O}$ między centrami koordynacji, utworzony przez jeden donorowy atom tlenu grupy karboksylanowej. Wyjaśnienie zależności między strukturą a właściwościami magnetycznymi badanego kompleksu stanowi ważny wkład w rozwój chemii koordynacyjnej kompleksów karboksylanowych jonów miedzi(II).
- 10) Zdefiniowałem cechy strukturalne oraz fizykochemiczne, jakimi charakteryzują się karboksylanowe związki kompleksowe oksowanadu(IV) wykazujące reaktywność względem anionorodnika ponadtlenkowego oraz względem stabilnych rodników organicznych. Tym samym wskazałem nowe kierunki syntezy małowcząsteczkowych związków kompleksowych wykazujących interesujące właściwości przeciwutleniające.
- 11) Przedstawiłem po raz pierwszy dowody wskazujące jednoznacznie, że karboksylanowe kompleksy oksowanadu(IV) są zdolne do usuwania ze środowiska reakcji anionorodnika ponadtlenkowego. Stwarza to ciekawą perspektywę wykorzystania związków koordynacyjnych oksowanadu(IV), nie tylko jako substancji wykazujących działanie insulino-mimetyczne czy przeciwnowotworowe, ale także jako związków o obiecujących właściwościach przeciwutleniających względem reaktywnych form tlenu.
- 12) Na podstawie badań biologicznych dowiodłem, że karboksylanowe kompleksy oksowanadu(IV) to ważna grupa związków, zdolna do ochrony komórek neuronowych hipokampa myszy oraz komórek ludzkich (fibroblastów) przed toksycznym wpływem

H₂O₂, mogąca znaleźć w przyszłości zastosowanie w nowoczesnej medycynie do leczenia chorób o różnej etiologii i do ochrony zdrowych tkanek podczas terapii.

- 13) Wyselekcjonowałem karboksylanowy kompleks oksowanadu(IV) ([4-NH₂-2-CH₃(q)H]₄[V₂O₂(pmida)₂]₂·6H₂O), który z uwagi swoją wysoką aktywność cytoprotekcyjną i jednocześnie brak działania toksycznego na komórki neuronowe hipokampa myszy jest dobrym kandydatem do dalszych badań mechanizmu działania ochronnego kompleksów oksowanadu(IV).
- 14) Określiłem cechy strukturalne karboksylanowych kompleksów oksowanadu(IV) determinujące ich aktywność przeciwnowotworową wobec komórek kostniakomięsaka, a także cechy decydujące o ich selektywności w stosunku do komórek nowotworowych kości oraz komórek kości nietransformowanych nowotworowo.
- 15) Wyniki badań struktury, właściwości fizykochemicznych i biologicznych karboksylanowych kompleksów oksowanadu(IV) mogą przyczynić się do poznania mechanizmów działania kompleksów w układach biologicznych. Znajomość mechanizmów działania kompleksów oksowanadu(IV) w układach biologicznych ułatwi w przyszłości wnikliwiej prowadzić poszukiwania kompleksów kandydujących do roli farmaceutyków o pożądanym właściwościach biologicznych.

LITERATURA

1. L. Nieba, S. E. Nieba-Axmann, A. Persson, M. Hämäläinen, F. Edebratt, A. Hansson, J. Lidholm, K. Magnusson, Å. F. Karlsson, A. Plückthun *Anal. Biochem.*, 252 (1997) 217.
2. E. K. M. Ueda, P. W. Gout, L. Morganti, *J. Chromatogr. A*, 1 (2003) 1.
3. M. C. Bruzzoniti, E. Mentasti, C. Sarzanini, *Anal. Chim. Acta*, 382 (1999) 291.
4. H. Hasegawa, I. M. M. Rahman, M. Nakano, Z. A. Begum, Y. Egawa, T. Maki, Y. Furusho, S. Mizutani, *Water Res.*, 45 (2011) 4844.
5. H. Bolton, S. W. Li, D. J. Workman, D. C. Girvin, *J. Environ. Qual.*, 22 (1993) 125.
6. S. Laurent, L. V. Elst, R. N. Muller, *Contrast Med. Mol. Imaging*, 1 (2006) 128.
7. D. H. Carr, J. Brown, G. M. Bydder, H. -J. Weinmann, U. Speck, D. J. Thomas, I. R. Young, *The Lancet*, 323 (1984) 484.
8. B. Karwowski, M. Witczak, E. Mikiciuk-Olasik, M. Studniarek, *Acta Pol. Pharm.*, 65 (2008) 535.
9. S. Aime, S. G. Crich, E. Gianolio, G. B. Giovenzana, L. Tei, E. Terreno, *Coord. Chem. Rev.*, 250 (2006) 1562.

10. C. An, G. Liu, Y. Wang, L. Li, F. Qiu, Y. Xu, C. Xu, Y. Wang, L. Jiao, H. Yuan, *RSC Adv.*, 3 (2013) 15382.
11. X. Tang, F. Liang, J. Chen, Y. Li, Y. Xu, W. Shen, *Mater. Chem. Phys.*, 106 (2007) 159.
12. G. Lu, I. Lieberwirth, G. Wegner, *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006) 15445.
13. R. Baggio, M. T. Garland, Y. Moreno, O. Peña. M. Pereg, E. Spodine, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2000) 2061.
14. E. Omanovic-Miklicanin, I. Manfield, T. Wilkins, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 127 (2017) 605.
15. R. J. Falconer, *J. Mol. Recognit.*, 29 (2016) 504.
16. O. Callies, A. Hernández Daranas, *Nat. Prod. Rep.*, 33 (2016) 881.
17. R. J. Falconer, B. M. Collins, *J. Mol. Recognit.*, 24 (2011) 1.
18. T. Christensen, D. M. Gooden, J. E. Kung, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (2003) 7357.
19. V. A. Sorokin, V. A. Valeev, E. L. Usenko, V. V. Andrushchenko, *Int. J. Biol. Macromol.*, 50 (2012) 854.
20. R. Ghai, R. J. Falconer, B. M. Collins, *J. Mol. Recognit.*, 25 (2012) 32.
21. J. Makowska, D. Wyrzykowski, B. Pilarski, L. Chmurzyński, *J. Thermal. Anal. Calorim.*, 121 (2015) 257.
22. J. Makowska, K. Żamojć, D. Wyrzykowski, W. Żmudzińska, D. Uber, M. Wierzbicka, W. Wicz, L. Chmurzyński, *Biophys. Chem.*, 216 (2016) 44.
23. J. Makowska, K. Żamojć, D. Wyrzykowski, D. Uber, M. Wierzbicka, W. Wicz, L. Chmurzyński, *Spectrochim. Acta A*, 153 (2016) 451.
24. J. Makowska, A. Tesmar, D. Wyrzykowski, L. Chmurzyński, *J. Solution Chem.*, 47 (2018) 80.
25. J. J. Christensen, M. I. Reed, Handbook of metal ligand heats and related thermodynamic quantities. Marcel Dekker, Inc. New York (1983).
26. L. G. Sillen, A. E. Martel, Stability constants of metal-ion complexes. The Chemical Society. London, Great Britain (1966)
27. M. Sokołowska, W. Bal, *J. Inorg. Biochem.*, 99 (2005) 1653.
28. D. Burnouf, E. Ennifar, S. Guedich, B. Puffer, G. Hoffmann, G. Bec, F. Disdier, M. Baltzinger, P. Dumas, *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (2012) 559.
29. <https://www.affinimeter.com/site/itc/> [dostęp 26. 01. 2019 r.]
30. Cambridge Structural Database, wersja 5.38, listopad 2016.
31. M. Nishizawa, K. Hirotsu, S. Ooi, K. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1979) 707.
32. Q. Zhang, C. Lu, W. Yang, S. Chen, Y. Yu, X. He, Y. Yan, J. Liu, X. Xu, C. Xia, L. Chen, X. Wu, *Polyhedron*, 23 (2004) 1975.
33. J. M. Shi, J. Q. Xu, W. T. Yu, L. D. Liu, C. J. Wu, *Pol. J. Chem.*, 75 (2001) 1695.
34. Q. -Z. Zhang, S.-M. Chen, Y. -Q. Yu, X. He, Y. Yan, J. -H. Liu, X. -J. Xu, C. -K. Xia, L. -J. Chen, X. -Y. Wu, C. -Z. Lu, *Chin. J. Inorg. Chem.*, 21 (2005) 101.

35. M. R. Maurya, S. Khurana, W. Zhang, D. Rehder, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 7 (2002) 1749.
36. R. C. Maurya, H. Singh, A. Pandey, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, 32 (2002) 231.
37. F. A. A. Paz, J. Rocha, J. Klinowski, T. Trindade, F.N. Shi, L. Mafra, *Prog. Solid State Chem.*, 33 (2005) 113.
38. L. Cunha-Silva, F. N. Shi, J. Klinowski, T. Trindade, J. Rocha, F. A. A. Paz, *Acta Crystallogr.*, E63 (2007) m372.
39. Y. Q. Gao, W. Gu, X. P. Sun, X. Liu, D. Z. Liao, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 634 (2008) 1961.
40. V.S. Sergienko, *Crystallogr. Rep.*, 51 (2006) 236.
41. S.C. Manna, S. Konar, E. Zangrando, J. Ribas, N.R. Chaudhuri, *Polyhedron*, 26 (2007) 2507.
42. Z. Baranyai, G. Bombieri, F. Meneghetti, L. Tei, M. Botta, *Inorg. Chim. Acta*, 362 (2009) 2259.
43. M. A. Haj, M. Quirs, J. M. Salas, J. A. Dobado, J. M. Molina, M. G. Basallote, M. A. Máñez, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4 (2002) 811.
44. R. P. Sharma, A. Saini, P. Venugopalan, V. Ferretti, F. Spizzo, C. Angeli, C. J. Calzado, *New J. Chem.*, 38 (2014) 574.
45. D. L. Reger, A. E. Pascui, M. D. Smith, J. Jezierska, A. Ozarowski, *Inorg. Chem.*, 51 (2012) 7966.
46. P. J. Hay, J. C. Thibeault, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 4884.
47. D. L. Reger, A. E. Pascui, E. A. Foley, M. D. Smith, J. Jezierska, A. Ozarowski, *Inorg. Chem.*, 53 (2014) 1975.
48. M. Stylianou, C. Drouza, Z. Viskadourakis, J. Giapintzakis, A. D. Keramidis, *Dalton Trans.*, 44 (2008) 6188.
49. V. H. Crawford, H. W. Richardson, J. R. Watson, D. J. Hodgson, W. E. Hatfield, *Inorg. Chem.*, 15 (1976) 2107.
50. E. Ruiz, P. Alemany, S. Alvarez, J. Cano, *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 1297.
51. F. Jiang, K.D. Karlin, J. Peisach, *Inorg. Chem.*, 32 (1993) 2576.
52. B. Kozlevcar, A. Golobic, P. Strauch, *Polyhedron*, 25 (2006) 2824.
53. M. M. H. Khalil, E. H. Ismail, S. A. Azim, E. R. Souaya, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 101 (2010) 129.
54. E. R. Souaya, E. H. Ismail, A. A. Mohamed, N. E. Milad, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 1 (2009) 253.
55. E. Ingier-Stocka, A. Bogacz, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 35 (1989) 1373.
56. D. Jacewicz, J. Pranczk, D. Wyrzykowski, K. Żamojc, L. Chmurzyński, *Reac. Kinet. Mech. Cat.*, 113 (2014) 321.
57. B. L. Cushing, V. L. Kolesnichenko, C. J. O'Connor, *Chem Rev.*, 104 (2004) 3893.
58. A. Matraszek, I. Szczygiał, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 93 (2008) 689.

59. M. F. P. da Silva, F. M. de Souza Carvalho, T. da Silva Martins, M. C. de Abreu Fantini, P. C. Isolani, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 99 (2010) 385.
60. Y. -L. Chai, Y. -S. Chang, G. -J. Chen, Y. -J. Hsiao, *Mater. Res. Bull.*, 43 (2008) 1066.
61. A. Hardy, K. Van Werde, G. Vanhoyland, M. K. Van Bael, J. Mullens, L. C. Van Poucke, *Thermochim. Acta*, 397 (2003) 143.
62. J.H. McNeill, V.G. Yuen, H.R. Hoveyda, C. Orvig, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 1489.
63. C. Orvig, K.H. Thompson, M. Battell, J.H. McNeill, *Met. Ions Biol. Syst.*, 31 (1995) 575.
64. K. H. Thompson, C. Orvig, *Met. Ions Biol. Syst.*, 41 (2004) 221.
65. J. Costa Pessoa, I. Tomaz, *Curr. Med. Chem.*, 17 (2010) 3701.
66. I. E. León, S.B. Etcheverry, B.S. Parajón-Costa, E.J. Baran, *Biol. Trace Elem. Res.*, 147 (2012) 403.
67. I. E. León, S. B. Etcheverry, B.S. Parajón-Costa, E. J. Baran, *J. Mex. Chem. Soc.*, 57 (2013) 175.
68. J. Rivadeneira, D. A. Barrio, S. B. Etcheverry, E. J. Baran, *Biol. Trace Elem. Res.*, 118 (2007) 159.
69. I. E. León, N. Butenko, A. L. Di Virgilio, C. I. Muglia, E. J. Baran, I. Cavaco, S. B. Etcheverry, *J. Inorg. Biochem.*, 134 (2014) 106.
70. K. Rahman, *Clin. Interv. Aging.*, 2 (2007) 219.
71. D. Jacewicz, K. Siedlecka-Kroplewska, J. Pranczk, D. Wyrzykowski, M. Woźniak, L. Chmurzyński, *Molecules* 19 (2014) 8533.
72. K. Jomova, M. Valko, *Toxicol.*, 283 (2011) 65.
73. D. Rehder, *Coord. Chem. Rev.*, 182 (1999) 297.
74. A. Friedrich, H. Hefele, W. Mickler, A. Mönner, E. Uhlemann, F. Scholz, *Electroanal.*, 10 (1998) 244.
75. K.H. Thompson, Y. Tsukada, Z. Xu, M. Battell, J.H. McNeill, C. Orvig, *Biol. Trace Elem. Res.*, 86 (2002) 31.
76. S. Samantas, V. Swamy, D. Suresh, M. Rajkumar, R. Rana, A. Rana, M. Chatterjee, *Mutat. Res.*, 650 (2008) 123.
77. I. Lampronti, N. Bianchi, M. Borgatti, E. Fabbri, L. Vizziello, M. T. H. Khan, A. Ather, D. Brezena, M. M. Tahir, R. Gambari, *Oncology Rep.*, 14 (2005) 9.
78. A. M. Florea, D. Busselberg, *Cancer*, 3 (2011) 1351.
79. Y. I. Prylutsky, V. V. Cherepanov, M. P. Evstigneev, O. A. Kyzyma, V. I. Petrenko, V. I. Styopkin, L. A. Bulavin, N. A. Davidenko, D. Wyrzykowski, A. Woziwodzka, J. Piosik, R. Kaźmierkiewicz, U. Ritter, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 17 (2015) 26084.
80. I. E. Leon, V. Porro, A. L. Di Virgilio, L. G. Naso, P. A. M. Williams, M. Bollati-Fogolin, S. B. Etcheverry, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 19 (2014) 59.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Moje zainteresowania naukowo-badawcze dotyczą szeroko pojętej tematyki związanej z syntezą, badaniem właściwości fizykochemicznych oraz biologicznych związków kompleksowych jonów metali.

Początkowo (lata 2001 - 2011) tematyka badawcza koncentrowała się głównie na analizie struktury, właściwości magnetycznych i termicznych halogenkowych kompleksów żelaza(III), kobaltu(II) oraz miedzi(II).

Aktualnie, tematyka realizowanych przeze mnie badań naukowych obejmuje dwa zasadnicze kierunki. Pierwszy z nich dotyczy wykorzystania metody izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego, techniki miareczkowania potencjometrycznego oraz konduktometrycznego do badania reakcji równowagowych z udziałem jonów metali, peptydów, białek, syntetycznych i naturalnych związków małowcząsteczkowych, nanocząstek, cieczy jonowych oraz surfaktantów. Drugi kierunek związany jest z projektowaniem nowych związków koordynacyjnych oraz badaniem ich właściwości fizykochemicznych i biologicznych.

Zadania badawcze realizuję we współpracy z naukowcami pracującymi w ośrodkach polskich oraz zagranicznych. Poszczególne zakresy współpracy oraz prace opublikowane w ramach współpracy zestawilem poniżej:

a) Prace badawcze prowadzone we współpracy z zagranicznymi jednostkami naukowymi:

Rodzaj współpracy	Instytucja	Kraj	Rok
Współpraca z dr Eva Muñoz (Senior Scientist at AFFINImeter) nad wykorzystaniem metody izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego do badania kinetyki reakcji związków kompleksowych jonów metali przejściowych. W ramach współpracy opublikowana została praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego (H11 [*]).	AFFINImeter, Edificio Emprendia, Campus Vida, Santiago de Compostela	Hiszpania	od 2016
Współpraca z naukowcami ukraińskimi Yu. I. Prylutskyi , M. P. Evstigneev oraz V. V. Cherepanov w zakresie wykorzystania techniki izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego do	1. Taras Shevchenko National University of Kyiv 2. Sevastopol National Technical University,	Ukraina	2014 - 2015

badania właściwości fizykochemicznych fulerenu C60 w roztworze (opublikowane prace P38** , P42 i P47)	Sevastopol 3. Institute of Physics of NAS of Ukraine		
---	--	--	--

*) Spis prac oznaczonych literą H znajduję się w punkcie I wykazu dorobku (załącznik 5)

**) Spis prac oznaczonych literą P znajduję się w punkcie IIA wykazu dorobku (załącznik 5)

b) Prace badawcze prowadzone we współpracy z jednostkami naukowymi w Polsce:

Rodzaj współpracy	Instytucja	Miasto	Rok
Współpraca z dr hab. Rafałem Kruszyńskim w zakresie analizy rentgenograficznej monokryształów i próbek proszkowych. Opublikowane w ramach współpracy prace: H16* , P6** , P7 , P8 , P9 , P12 , P13 , P15 , P16 , P17 , P20 , P21 i M2***	Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Wydział Chemiczny Politechniki Łódzkiej	Łódź	od 2005
Współpraca z dr hab. Tomaszem Manieckim w zakresie wykorzystania metod analizy termicznej do badania właściwości fizykochemicznych związków kompleksowych. Opublikowane w ramach współpracy prace: P3 , P5 , P12 , P14 , P20 i M1	Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Wydział Chemiczny Politechniki Łódzkiej	Łódź	od 2005
Współpraca z prof. Jerzym Mrozińskim oraz dr Julią Kłak w zakresie pomiarów magnetochemicznych oraz EPR związków kompleksowych. Opublikowane w ramach współpracy prace: H18 , P6 , P7 , P13 , P17 , P20 , P24 , P27 i P28	Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski	Wrocław	od 2006
Współpraca z dr Maciejem Witwickim w zakresie pomiarów magnetochemicznych oraz EPR związków kompleksowych. Opublikowane w ramach współpracy prace: H20 i P62	Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski	Wrocław	od 2016
Współpraca z dr Agnieszka Pattek-Jańczyk w zakresie wykorzystania spektroskopii Mössbauerowskiej do badania produktów termicznych przemian związków kompleksowych. Opublikowane w ramach współpracy prace: P3 , P5 , P19 , P23 i M1	Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński	Kraków	od 2005

<p>Współpraca z dr hab. Wiesławą Ferenc w zakresie w zakresie pomiarów magnetochemicznych związków kompleksowych.</p> <p>W ramach współpracy opublikowana została praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego (H19).</p>	<p>Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej</p>	<p>Lublin</p>	<p>od 2016</p>
<p>Współpraca z dr hab. Iwoną Inkielewicz-Stępniak w zakresie badania właściwości biologicznych związków kompleksowych.</p> <p>Opublikowane w ramach współpracy prace: H14 - H19, H22, P57, P68, P74</p>	<p>Katedra i Zakład Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego</p>	<p>Gdańsk</p>	<p>od 2013</p>
<p>Współpraca z dr Anną Kłoską w zakresie badania właściwości biologicznych związków kompleksowych.</p> <p>Opublikowane w ramach współpracy prace: H4 i P63</p>	<p>Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański</p>	<p>Gdańsk</p>	<p>od 2015</p>
<p>Współpraca z dr Bogusławem Pilarskim w zakresie badań równowag w roztworach.</p> <p>Opublikowane w ramach współpracy prace: H3, H4, H5, H8, H9, H11, P45 i P48</p>	<p>Cerko Sp. z o.o. Sp. k. 81- 451 Gdynia Aleja Zwycięstwa 96/98 (Laboratorium Pomorskiego Parku Naukowo-Technologicznego)</p>	<p>Gdańsk</p>	<p>od 2013</p>
<p>Współpraca z dr hab. inż. Anną Dołęgą w zakresie badań fizykochemicznych związków kompleksowych. Opublikowane w ramach współpracy prace: P62</p>	<p>Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska</p>	<p>Gdańsk</p>	<p>od 2017</p>
<p>Współpraca z dr hab. inż. Marią Gazdą w zakresie wykorzystania analizy rentgenograficznej próbek proszkowych do badania produktów termicznych przemian związków kompleksowych.</p> <p>Opublikowane w ramach współpracy prace: P14, P22, P23, P25 i P30</p>	<p>Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska</p>	<p>Gdańsk</p>	<p>2007 - 2010</p>
<p>Współpraca z prof. Jackiem Piosikiem oraz dr Anną Woziwodzką w zakresie wykorzystania techniki izotermicznego miareczkowania kalometrycznego (ITC) do</p>	<p>Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed</p>	<p>Gdańsk</p>	<p>od 2012</p>

badania biologicznie aktywnych związków małowcząsteczkowych w roztworach. Opublikowane w ramach współpracy prace: P35, P38, P42, P44, P47, P61, P64 i P65	(Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego)		
--	--	--	--

*) Spis prac oznaczonych literą H znajdują się w punkcie I wykazu dorobku (załącznik 5)

**) Spis prac oznaczonych literą P znajdują się w punkcie IIA wykazu dorobku (załącznik 5)

***) Spis prac oznaczonych literą M znajdują się w punkcie IIC wykazu dorobku (załącznik 5)

5.1. Dalsze plany naukowe

Od wielu lat zajmuję się syntezą oraz badaniem właściwości fizykochemicznych binarnych i heteroligandowych związków kompleksowych jonów metali. Na szczególną uwagę zasługują związki wanadu, które wykazują właściwości cytoprotekcyjne względem uszkodzenia oksydacyjnego (komórki neuronowe hipokampa myszy). Ponadto, wyniki moich badań wykazały również, że niektóre z kompleksów oksowanadu(IV) wykazują działanie antyproliferacyjne i hamujące wzrost komórek nowotworowych, a ich aktywność przeciwnowotworowa jest wyższa od aktywności *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂. Wciąż jednak dużym wyzwaniem jest minimalizacja efektów toksycznego działania związków wanadu, które często przewyższają ich korzystne działanie. Problem ten planuję rozwiązać poprzez zbadanie mechanizmu działania wybranych kompleksów oksowanadu(IV) na komórki neuronowe hipokampa myszy, a także komórki nowotworowe kostniakomięsaka oraz komórki kości nietransformowane nowotworowo. Badania mechanizmów działania cytoprotekcyjnego, a także działania przeciwnowotworowego związków wanadu planuję przeprowadzić we współpracy z grupą badawczą kierowaną przez prof. Iwonę Inkielewicz-Stępniaik z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Planuję również zaprojektować i zsyntetyzować nowe karboksylanowe kompleksy oksowanadu(IV), wprowadzając do sfery koordynacyjnej oksowanadu(IV) ligandy pomocnicze z grupy flawonoidów oraz kwasów fenolowych. Te biologicznie aktywne substancje pochodzenia naturalnego wykazują silne właściwości przeciwutleniające oraz przeciwnowotworowe. Być może połączenie ich z kompleksami o podobnych właściwościach znacznie spotęguje ich działanie.

Innym problemem badawczym, którego rozwiązania planuję się podjąć we współpracy z grupą badawczą kierowaną przez prof. Iwonę Inkielewicz-Stępniaik z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego jest poszukiwanie substancji aktywnych o potencjalnym znaczeniu klinicznym w terapii nowotworu trzustki. Nowotwór trzustki stanowi czwartą przyczynę

zgonów spośród wszystkich pacjentów onkologicznych, pomimo faktu, że jest to stosunkowo rzadki typ nowotworu. Badania w tym zakresie będą obejmowały związki kompleksowe oksowanadu(IV) z wybranymi ligandami organicznymi, tj.: lizetyną, kwercetyną, metforminą, sylibiną oraz kurkuminą. Wymienione ligandy wykazują udokumentowaną aktywność cytotoksyczną wobec licznych komórek nowotworowych a mechanizmy ich cytotoksycznego działania obejmują zarówno inhibicję, jak i indukję procesu autofagii.

Utworzenie kompleksów oksowanadu(IV) z wybranymi ligandami ma na celu nasilenie ich działania cytotoksycznego wobec komórek nowotworowych z jednoczesnym zmniejszeniem ich toksyczności wobec komórek prawidłowych. Z uwagi na fakt, iż proces autofagii odgrywa szczególną rolę w rozwoju nowotworu trzustki, modulacja tego procesu poprzez syntetyczne kompleksy stanowi obiecujące podejście terapeutyczne, a także może przyczynić się do lepszego zrozumienia jego roli w nowotworze trzustki. Oprócz zbadania wpływu zsyntetyzowanych kompleksów na żywotność komórek nowotworowych (w tym linii pierwotnych izolowanych od pacjentów) oraz nienowotworowych, plan badań obejmuje określenie mechanizmów molekularnych związanych z selektywną cytotoksycznością otrzymanych kompleksów. Uzyskane wyniki badań stanowiąc będą podstawę do dalszych prac obejmujących model *in vivo*.

Wyniki badań wstępnych opublikowanych w pracach:

a) S. Kowalski, S. Hac, D. Wyrzykowski, A. Zauszkiewicz-Pawlak, I. Inkielewicz-Stepniak, „Selective cytotoxicity of vanadium complexes on human pancreatic ductal adenocarcinoma cell line by inducing necroptosis, apoptosis and mitotic catastrophe process”, *Oncotarget* 8 (2017) 60324 oraz

b) S. Kowalski, D. Wyrzykowski, S. Hac, M. Rychłowski, M. W. Radomski, I. Inkielewicz-Stepniak, „New oxidovanadium(IV) coordination complex containing 2-methylnitritotriacetate ligands induces cell cycle arrest and autophagy in human pancreatic ductal adenocarcinoma cell lines, *Int. J. Mol. Sci.*, 20 (2019) 261

dowodzą, że związki kompleksowe oksowanadu(IV) wykazują selektywną cytotoksyczność w stosunku do komórek nowotworowych trzustki, a mechanizm ich cytotoksycznego działania determinowany jest przez ligand organiczny. Ponadto wykazaliśmy, że jeden z mechanizmów cytotoksycznego działania kompleksów oksowanadu(IV) związany jest z inhibicją procesu autofagii.

Dariusz Wyrzykowski