



UNIwersytet Gdański



WYDZIAŁ CHEMII  
Zakład Dydaktyki i Popularyzacji Nauki



Prof. dr hab. inż. Marek Kwiatkowski

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5197, e-mail: marek.kwiatkowski@ug.edu.pl, www.chem.ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 12 czerwca 2019 roku

### Ocena dorobku naukowego dr Agnieszki Chylewskiej

ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego opisanego w cyklu prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego pt. "Znaczenie modyfikacji profili bionieorganicznych aromatycznych związków azotowych powstałych wskutek kompleksowania z jonami metali bloku d"

Dr Agnieszka Chylewska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Na tym wydziale uzyskała w 2008 roku stopień naukowy doktora nauk chemicznych w zakresie chemii na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Synteza i badania właściwości fizyko-chemicznych modelowych układów Cr(III) i Co(III) z biologicznie aktywnymi ligandami", którą wykonała pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Lecha Chmurzyńskiego. Od 2008 roku zatrudniona jest na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii UG, w latach 2008 – 2013 w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, a od 2014 roku w Katedrze Chemii Bionieorganicznej.

Dr Agnieszka Chylewska opublikowała 29 oryginalnych prac naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (JCR)*, 25 prac w publikacjach spoza tej bazy. Była również współautorem 12 referatów oraz 68 posterów zaprezentowanych na konferencjach zagranicznych i krajowych. Jej prace cytowane były 92 krotnie, a aktualny indeks Hirscha wynosi 6.

Cykl prac stanowiący podstawę postępowania habilitacyjnego pod tytułem "Znaczenie modyfikacji profili bionieorganicznych aromatycznych związków azotowych powstałych wskutek kompleksowania z jonami metali bloku d" składa się z 9 publikacji oryginalnych i 1 pracy przeglądowej, wszystkie opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie *JCR*. Znacząca część z nich to periodyki o wysokiej renomie światowej, np. *Journal of Molecular Liquids* (IF=4,5), *RSC Advances* (IF = 2,9), czy też *Dyes and Pigments* (IF=3,8). Oznacza to, że przedstawiony do oceny cykl prac przeszedł już rygorystyczny proces recenzji na etapie wydawniczym. Łączny współczynnik oddziaływania IF tych prac z roku opublikowania wynosi 29,1 co daje uśrednioną wartość IF na pracę, ok. 2,9.

Nadrzędnym celem badań przedstawionych w cyklu habilitacyjnym była charakterystyka specyficznej grupy ligandów heteroaromatycznych oraz ich związków kompleksowych z niektórymi metalami przejściowymi. Habilitantka wybrała do badań trzy pochodne pirydyny, wchodzące w skład witaminy B<sub>6</sub> oraz cztery pochodne pirazyny, analogi pirazyno-2-karboksamidu, leku o właściwościach przeciwpłatkowych. Wybór zakresu badań wynikał z naukowych zainteresowań habilitantki chemią bionieorganiczną, a w szczególności z chęci zbadania układów koordynacyjnych o potencjalnych zastosowaniach medycznych. Dr Chylewska przeprowadziła szereg syntez krystalicznych związków kompleksowych, badała ich powstawanie w roztworach i przedstawiła obszerną charakterystykę badanych przez siebie ligandów i kompleksów, które nazwała profilami bionieorganicznymi. Na cykl prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego składa się jedna praca przeglądowa oznaczona jako [H1], cztery prace oryginalne poświęcone pochodnym pirydyny [H2-H5] oraz pięć prac oryginalnych omawiających wyniki badań nad pochodnymi pirazyny [H6-H10.]

Praca [H1] stanowi obszerny przegląd literaturowy na temat dotychczasowych osiągnięć, ograniczeń i wyzwań w badaniach nad metalofarmaceutykami, stosunkowo młodej i mało znanej gałęzi nauki, której nadrzędnym celem jest wykorzystanie w diagnostyce i terapii medycznej potencjalnych możliwości, które oferuje chemia metali, zwłaszcza metali przejściowych. Umieszczenie tej pracy w cyklu przedstawiającym osiągnięcie habilitacyjne uważam za



dyskusyjne. Z jednej strony, jest to bardzo dobre wprowadzenie w tematykę badawczą, którą podjęła habilitantka, pozwalające spojrzeć na jej dokonania w kontekście dotychczasowych osiągnięć. Jest to pozycja bardzo wartościowa, imponująca zakresem poruszanych zagadnień i z pewnością o wysokim potencjale cytowania. Z drugiej strony jednak, mam wątpliwości czy praca o charakterze przeglądowym w ogóle powinna się znaleźć w cyklu, który z natury rzeczy powinien zawierać raczej prace oryginalne. W mojej opinii, praca [H1] mogłaby być zaliczona do pozostałego dorobku naukowego, bez większego uszczerbku dla całości osiągnięcia habilitacyjnego autorki.

Publikacja [H2] rozpoczyna serię prac poświęconych pochodnym pirydyny i koncentruje się wokół zagadnień kompleksowania pirydoksaminy (pm), pirydoksalu (pl) i pirydoksyny (pn) przez jon niklu(II). Za pomocą miareczkowania spektrofotometrycznego i potencjometrycznego, habilitantka wyznaczyła w roztworze wodnym stałe trwałości związków kompleksowych pochodnych pirydyny z niklem(II), uzyskując dobrą zgodność wyników otrzymanych różnymi metodami. Stwierdziła również, że trwałość otrzymanych związków kompleksowych zmienia się w szeregu  $[\text{Ni}(\text{pl})_2]^{2+} > [\text{Ni}(\text{pm})(\text{OH}_2)_2]^{2+} > [\text{Ni}(\text{pn})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ , wskazując koordynację przez karbonylowe atomy tlenu pl jako przyczynę najwyższej trwałości  $[\text{Ni}(\text{pl})_2]^{2+}$ . Wyniki badań mikrobiologicznych zawartych w Tabeli 3 tej pracy oraz w rozdziale 3.6 nie potwierdziły, że aktywność biobójcza uzyskane związków kompleksowych przewyższała aktywność samych ligandów i chlorku niklu, zatem stwierdzenie zawarte w abstrakcie "The activity data show that the complexes are more potent antimicrobials than the parent ligands" muszą uznać za nieuprawnione.

Praca [H3] stanowi rozwinięcie pracy [H2], w której habilitantka w znaczący sposób pogłębiła charakterystykę fizykochemiczną najtrwalszych z otrzymanych wcześniej związków kompleksowych niklu(II):  $[\text{Ni}(\text{pl})_2]\text{Cl}_2$  oraz  $[\text{Ni}(\text{pm})_2]\text{Cl}_2$ . Wyznaczyła stałe dysocjacji kwasowej sprotonowanych form obu związków za pomocą miareczkowania spektrofotometrycznego i miareczkowania potencjometrycznego, uzyskując bardzo dobrą zgodność wyników otrzymanych tymi różnymi metodami. Ponadto scharakteryzowała związki metodami termogravimetrycznymi oraz zbadała ich interakcję z cielecym DNA, stosując miareczkowanie spektrofotometryczne oraz techniki elektrochemiczne. Za pomocą pierwszej z technik określiła wartości stałych trwałości  $K_b$  i uznała oddziaływanie kompleks – DNA za silne (rozd. 3.4). Natomiast badania za pomocą cyklicznej woltamperometrii doprowadziły ją do wniosku przeciwnego, że oddziaływanie te są słabe (rozd. 3.5). Szkoda, że habilitantka nie próbuje wyjaśnić tej niezgodności.

W pracy [H4] habilitantka przedstawiła wyniki badań nad reakcją kompleksowania jonów miedzi(II) przez pirydoksynę, pirydoksaminę i pirydoksal. W toku pracy wyznaczyła stałe trwałości powstających związków koordynacyjnych za pomocą miareczkowania spektrofotometrycznego, potencjometrycznego oraz konduktometrycznego. Wartości stałych wyznaczonych różnymi technikami były bardzo zbliżone i pozwoliły na uszeregowanie kationów kompleksowych pod względem ich trwałości w następującej kolejności:  $[\text{Cu}(\text{pm})_2]^{2+} > [\text{Cu}(\text{pn})_2]^{2+} > [\text{Cu}(\text{pl})_2]^{2+}$ . Kolejność ta różni się zasadniczo od tej wyznaczonej dla analogicznych związków niklu(II) w pracy [H2], jednak w pracy [H4] nie znalazłem ewentualnej próby wyjaśnienia takiej rozbieżności.

Pracę [H5] należy rozumieć jako kontynuację badań habilitantki nad związkami kompleksowymi miedzi(II) z pochodnymi pirydyny. Publikacja ta stanowi dobry przykład solidnej pracy eksperymentalnej, opisującej syntezę i właściwości dwóch związków kompleksowych, badanych wcześniej *in situ* w roztworze wodnym [H4]:  $\{[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{pm})_2]\}_n \text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  i  $\{[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{pn})_2]\}_n \text{NO}_3$ . (Czy nie powinno być  $\{[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{pm})_2]\}_n (\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O})_n$  i  $\{[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{pn})_2]\}_n (\text{NO}_3)_n$ ? Przecież, na każdą monomeryczną podjednostkę zawierającą jon miedzi przypada jeden nieskoordynowany jon azotanowy i ewentualnie cząsteczka wody). Związki te zostały scharakteryzowane w stanie stałym za pomocą badań strukturalnych, spektroskopii w podczerwieni i termogravimetrii oraz w roztworze za pomocą pomiarów przewodnictwa oraz cyklicznej woltametrii. Miareczkowanie spektrofotometryczne i potencjometryczne pozwoliło ustalić, że oba związki ulegają odwracalnemu protonowaniu w środowisku kwaśnym,



czemu towarzyszy zmiana barwy roztworu. Wyznaczono odpowiednie stałe dysocjacji kwasowej kationów kompleksowych i ich sprotonowanych form. Tym niemniej, zawarty w pracy wniosek, że omawiane związki kompleksowe można wykorzystać jako wskaźniki acydometryczne pozwalające na rozróżnienie mocnych i słabych kwasów uważam za czysto hipotetyczny, zważywszy ogromne bogactwo dostępnych wskaźników tego typu.

Kolejna praca [H6] rozpoczyna serię czterech publikacji [H6-H9] poświęconych szeroko zakrojonej charakterystyce pochodnych pirazyny wykazujących obiecujące właściwości biologiczne i mogących służyć jako potencjalne ligandy tworzące związki kompleksowe o potencjalnych zastosowaniach medycznych. Praca [H6] poświęcona jest badaniu właściwości pirazyno-2-tiokarboksyamidu (PTCA). Najważniejszym wynikiem tych badań jest wyznaczenie struktury rentgenograficznej monokryształów PTCA, uzyskanych przez habilitantkę z komercyjnie dostępnego związku. Struktura ta ujawniła występowanie interesujących międzycząsteczkowych oddziaływań typu  $S \cdots \pi$  w stanie stałym. Charakterystyki PTCA dopełniły: pełna interpretacja widma IR, badania termogravimetryczne, teoretyczne studia nad względną trwałością możliwych dimerów tworzonych przez cząsteczki związku oraz badania mikrobiologiczne. Te ostatnie pozwoliły stwierdzić, że PTCA wykazuje niższą aktywność biobójczą niż typowe antybiotyki, przy czym działanie przeciw drożdżakom było 10-krotnie silniejsze niż przeciw bakteriom.

Prace [H7-H9] poświęcone są bardzo szczegółowej, wręcz drobiazgowej charakterystyce kolejnej pochodnej pirazyny, mianowicie pirazyno-2-amidoksymu (PAOX). W pracy [H7] wyznaczono strukturę rentgenograficzną tego związku (monokryształy otrzymane przez habilitantkę z komercyjnie dostępnego produktu), przeanalizowano widma IR, Ramana, UV-VIS, przeprowadzono badania TG i DTG oraz badania elektrochemiczne CV. Te ostatnie pozwoliły zaproponować mechanizm utleniania ugrupowania oksymowego. Zbadano również właściwości kompleksotwórcze PAOX wobec jonów Cr(III), Co(II), Fe(II) i Mn(II) w acetonitrylu i w wodzie, co pozwoliło na wyznaczenie kumulatywnych stałych trwałości powstających związków koordynacyjnych. Badania te przeprowadzono za pomocą miareczkowania spektrofotometrycznego, jednak habilitantka nie podaje opisu metodyki badań w rozdziale "Experimental Protocols". Praca [H8] przedstawia wyniki badań teoretycznych nad trwałością piętnastu możliwych tautomerów PAOX oraz szczegółową analizę widm FT-IR tego związku z przypisaniem sygnałów poszczególnym izomerom. Badania te pozwoliły na przewidywanie w jakiej formie występuje ten związek w roztworze wodnym w zależności od pH. Z kolei praca [H9] przedstawia stałe dysocjacji kwasowej sprotonowanych form PAOX wyznaczone aż czterema różnymi metodami eksperymentalnymi (miareczkowanie spektrofotometryczne, potencjometryczne i z użyciem spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR oraz elektrochemiczne metody CV). Wartości  $pK_a$  uzyskane tymi technikami są bardzo zbliżone i bliskie wartościom uzyskanym w wyniku obliczeń teoretycznych. Pozwoliły one określić formy występowania PAOX w różnych pH i przewidzenie rozpuszczalności PAOX w warunkach fizjologicznych różniących się pH. W pracy przedstawiono również wyznaczone współczynniki podziału i dystrybucji dla PAOX przy różnych pH.

Ostatnia praca z cyklu stanowiącego osiągnięcie habilitacyjne [H10] przedstawia wyniki badań nad połączeniami kompleksowymi z rutenem(III) związków badanych w pracach [H6-H9], tzn. PTCA i PAOX, jak również dwóch innych ligandów z tej samej grupy związków: 2,3-bis(2-pirydylo)pirazyny DPP oraz 2-amino-5-bromo(3-metyloamino)pirazyny ABMAP. Habilitantka zsyntezowała związki kompleksowe z rutenem(III) wszystkich czterech ligandów. Nowo otrzymane związki zostały scharakteryzowane za pomocą m.in. spektroskopii IR, UV-VIS,  $^1\text{H}$  NMR, spektrometrii mas, miareczkowanie spektrofotometryczne (wyznaczenie stałych trwałości). Zaproponowano strukturę związków na podstawie modelowania molekularnego oraz przeprowadzono badania mikrobiologiczne, na podstawie których nie stwierdzono jednak jakichś szczególnie obiecujących właściwości. Praca [H10] jest wieloautorska, habilitantka wykonała część syntetyczną i dotyczącą badań fizykochemicznych technikami eksperymentalnymi.



Podsumowując, dokonania dr Chylewskiej przedstawione w cyklu prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne [H1-H10] oceniam pozytywnie. Cykl stanowi w miarę spójną całość, w której elementami łączącymi są chemia pochodnych pirydyny i pirazyny oraz ich związków kompleksowych z jonami metali przejściowymi w kontekście ich potencjalnych zastosowań medycznych, co dobrze się wpisuje w stosunkowo niedawno utworzoną gałąź chemii – chemię bionieorganiczną. Na podstawie oświadczeń współautorów można stwierdzić, że habilitantka wykonywała projektowała i wykonywała syntezy oraz przeprowadzała zasadniczą część fizykochemicznych badań eksperymentalnych. W ogromnej większości prac pełniła funkcję wiodącą, w dziewięciu jest autorem korespondencyjnym, a w siedmiu pierwszym autorem.

Nie do końca jednak rozumiem, dlaczego habilitantka główny wysiłek skierowała na tak pełną, wręcz drobiazgową charakterystykę stosunkowo niewielkiej grupy związków – w sumie siedmiu ligandów, z których każdy jest dostępny jako produkt komercyjny. Jednemu z nich (PAOX) zostały poświęcone aż trzy prace cyklu [H7-H9], a niektóre wielkości (stałe trwałości oraz stałe dysocjacji kwasowej) były wyznaczane trzema, a nawet niekiedy czterema różnymi metodami, które przyniosły jednak bardzo podobne wyniki. W cyklu prac nie znalazłem uzasadnienia dla tak dogłębnego badania tych ligandów i ich połączeń koordynacyjnych, zwłaszcza że przecież ich właściwości biologiczne nie są w jakiś szczególny sposób obiecujące. Być może część tego wysiłku można było skierować na rozszerzenie spektrum badanych związków (do czego habilitantkę gorąco zachęcam), co stwarzałoby większą szansę na znalezienie układów o pożądanym działaniu biologicznym.

Wśród pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych habilitantki znajduje się 19 prac z bazy *JCR*, z których cztery powstały po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (po 2008 r.). Dwie z nich wpisują się w główny nurt zainteresowań naukowych habilitantki związkami kompleksowymi metali przejściowych, pozostałe dotyczą zagadnień na styku fizykochemii i mikrobiologii. Wśród tych ostatnich znajduje się cenna praca przeglądowa dotycząca wykorzystania technik separacyjnych do wykrywania mikroorganizmów. Dr Chylewska ma również na swoim koncie współautorstwo szeregu publikacji o charakterze monografii, głównie w postaci rozszerzonych abstraktów w materiałach konferencyjnych (8) oraz serii rozdziałów (17) w wielotomowym polskojęzycznym wydaniu zbiorowym prezentującym osiągnięcia z pogranicza chemii i biologii. Habilitantka wykazuje się dużą aktywnością konferencyjną, jest współautorką 12 referatów, z których wygłosiła 5, oraz łącznie 68 posterów.


Dr Chylewska nie odbyła ani jednego stażu naukowego w ośrodku zagranicznym czy nawet krajowym, nie licząc szkoleń. Co prawda nie jest to wymóg formalny w procedurze ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, to jednak stało się to dziś standardem dla kandydatów do tego stopnia w zakresie nauk eksperymentalnych. Habilitantka była wykonawcą w 4 projektach krajowych, realizowała również 8 grantów w ramach badań własnych oraz badań młodych naukowców, z których w sześciu była kierownikiem. Jest laureatką szeregu nagród za działalność naukową, z których za najważniejszą uważam międzynarodową nagrodę "Arthur E. Martell Author's Prize" przyznaną w 2015 roku przez redakcję periodyku *Journal of Coordination Chemistry*. Konsekwencją tej nagrody było zaproszenie habilitantki do grona zespołu edytorskiego *J. Coord. Chem.* w 2018 r., co uważam za bardzo znaczące osiągnięcie. Dr Chylewska recenzowała łącznie 18 prac przeznaczonych dla czasopism naukowych, w tym 17 dla czasopism z listy *JCR*. Brała udział w organizacji dwóch konferencji naukowych.

W ramach działalności dydaktycznej prowadziła wykłady i zajęcia laboratoryjne z chemii ogólnej i nieorganicznej oraz z zagadnień specjalistycznych wypływających z jej zainteresowań naukowych, głównie dla kierunków prowadzonych przez Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, ale również dla Wydziału Oceanografii i Geografii, Matematyki Fizyki i Informatyki, Biologii, a nawet Prawa i Administracji (kierunek Kryminologia). Była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim, opiekowała się 10 pracami magisterskimi i 7 licencjackimi. Jest współautorką dwóch pozycji o charakterze dydaktycznym (skryptów). Przejawiała również aktywność w popularyzacji nauki wśród



młodzieży szkolnej, współorganizując pokazy i warsztaty.

Podsumowując uważam, że Kandydatka zyskała uznanie międzynarodowej społeczności naukowej poprzez publikowanie prac w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Co prawda liczba cytowań mogłaby być nieco wyższa, ale kompensuje to jej udział w Komitecie redakcyjnym *J. Coord. Chem.*, jednego z ważniejszych czasopism poświęconego chemii koordynacyjnej, oraz duża aktywność konferencyjna habilitantki. Nie mam wątpliwości, że osiągnięcia habilitantki zawarte w przedstawionym do oceny cyklu 10 prac naukowych stanowi „znaczny wkład autora” w rozwój uprawianej przez nią dziedziny naukowej oraz, że w tej dziedzinie kandydatka „wykazuje się istotną aktywnością naukową”. W mojej opinii, Kandydatka jest dojrzałą uczoną, która dobrze rozumie swoje miejsce w społeczności akademickiej. Wobec mojej pozytywnej oceny osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego przedstawionego w cyklu prac oraz pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, a także spełnienia wszystkich wymogów ustawowych, popieram wniosek o nadanie dr Agnieszce Chylewskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego.



Marcel Kiersthal