



Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Instytut Chemii
Zakład Chemii Nieorganicznej
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
ul. Świętokrzyska 15G
25-406 Kielce
e-mail Anna.Adach@ujk.edu.pl
Tel. (41) 349 70 37

Załącznik 2 do wniosku
o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

AUTOREFERAT

w języku polskim



Kielce 2017

1. Dane personalne

Imię i nazwisko: **Anna Adach**
Miejsce pracy: Zakład Chemii Nieorganicznej
Wydział Matematyczno- Przyrodniczy
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

2. Wykształcenie, posiadane stopnie naukowe

Stopnie naukowe

magister chemii 15. 07. 1986 r. ukończyłam studia chemiczne na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Kielcach , broniąc pracę maderską pt. *Od czego zależą możliwości kompleksotwórcze 1,2-podstawionych alkiloimidazoli w roztworze wodnym?*.

Promotor Prof. dr hab. Beniamin Lenarcik

doktor nauk chemicznych 20. 12. 2000 r. (Instytut Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiastków Rzadkich, Politechnika Wrocławska) obroniłam pracę doktorską pt. *Badania fizykochemiczne oddziaływań tlenku chromu(VI) z substancjami o znaczeniu biologicznym.*

Promotor Prof. dr hab. Maria Cieślak-Golonka

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1986-1989 asystent stażysta i asystent (Wyższa Szkoła Pedagogiczna w Kielcach)
1989- 1990 pracownik inżynieryjno-techniczny (Wyższa Szkoła Pedagogiczna w Kielcach)
1991 -2000 asystent Instytut Chemii Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach
1.05-2001 adiunkt – do chwili obecnej (Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach)

Urlopy:

1995/1996 – urlop macierzyński i wychowawczy
1996 – roczny urlop dla poratowania zdrowia
1997 – roczny urlop wychowawczy
2013/2014 - urlop dla poratowania zdrowia

4. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Związki koordynacyjne otrzymane metodą one pot przy udziale metali na zerowym stopniu utlenienia i N-skorpionowych ligandów wytworzonych in situ

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

Tematyka badań przedstawiona w niniejszym autoreferacie wpisuje się w nurt współczesnej chemii koordynacyjnej. Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 11 monotematycznych publikacji [H1-H11] oraz jednego patentu [H12]. We wszystkich pracach (z wyjątkiem H10) jestem zarówno pierwszą, jak i korespondencyjną autorką. Artykuł H11 jest jednoautorską pracą przeglądową dotyczącą aktualnego stanu wiedzy na temat kompleksów zawierających ligandy typu polipirazoloamin, z uwzględnieniem prac własnych. W pracy H10 jestem autorką rozdziału 5 poświęconego wykorzystaniu 1-hydroksy-3,5-dimetylopirazolu jako proliganda – związku, z którym pracowałam doświadczalnie w cyklu prac H1-H8. Praca H12 jest jednoautorskim patentem dotyczącym metody syntezy jednego z moich wytworzonych *in situ* związków. We wszystkich moich pracach byłam inicjatorką badań i organizatorem zespołów badawczych realizujących zaplanowane badania. Zgodnie z analizą bibliometryczną sumaryczny impact factor (wg listy *Journal Citation Report*) dla prezentowanych prac H1-H12 wynosi IF = 34.941, a odpowiadająca im punktacja MNiSW wynosi 354 pkt. Niniejszy komentarz, przedstawiony jako autoreferat, nie zawiera pełnego omówienia wyników, ale stanowi jedynie charakterystykę tematyki badawczej zawartej w pracach H1-H12. Tematyka tych badań oraz ich wyniki, przedstawione w pracach H1-H12 nie były przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej.

H-1 A. Adach[✉], M. Daszkiewicz, B. Barszcz, M. Cieślak-Golonka, G. Maciejewska, *Redox processes as a route for the formation of an unusual structure of the Co(II)/Zn(II) complexes isolated from the system: [Co(0)/Zn(II)-1-hydroxymethyl-3,5-dimethylpyrazole]*, *Inorganic Chemistry Communications*, 13 (2010) 361-364.

IF 1.974

27 pkt MNiSW

H-2 A. Adach[✉], M. Daszkiewicz, B. Barszcz, *Synthesis, X-ray structure, and spectroscopic investigation of new Co(II)/Cd(II) complexes formed via the reaction of 1-hydroxymethyl-3,5-dimethylpyrazole and Co⁰, CdCl₂, NH₄I*, *Structural Chemistry*, 21 (2010) 331-336.

IF 1.727

27 pkt MNiSW

H-3. A. Adach[✉], M. Daszkiewicz, M. Cieślak-Golonka, *Cobalt(II) scorpionate-like complexes obtained from in situ synthesized ligand created in [Co(0)-1-hydroxymethyl-3,5-dimethylpyrazole-VOSO₄-NH₄SCN] system*, .Polyhedron, 47 (2012) 104–111.

IF 1.813

30 pkt MNiSW

H-4. A. Adach[✉], M. Daszkiewicz, M. Duczmal, Z. Staszak, *Cobalt(II) complex containing two-ring scorpionate-like ligands formed in situ. Studies on the [Co⁰-1-hydroxymethyl-3,5-dimethylpyrazole-MoO₃-NH₄I] system*,. Inorganic Chemistry Communications, 35 (2013) 22–26.

IF 2.062

25 pkt MNiSW

H-5. A. Adach[✉], M. Daszkiewicz, M. Cieślak-Golonka, T. Misiaszek, D. Grabka, *In situ synthesis of scorpion-like complexes isolated from the system containing zerovalent nickel*, Polyhedron, 78 (2014) 31–39.

IF 2.011

30 pkt MNiSW

H-6. A. Adach[✉], M. Daszkiewicz,, B. Barszcz; *Experimental and theoretical studies on the structure and spectroscopic properties of N-scorpionate complexes obtained from metallic cobalt in a one pot synthesis*, .Polyhedron, 95 (2015) 60–68.

IF 2.108

25 pkt MNiSW

H-7. A. Adach[✉], M. Daszkiewicz, M. Tyszka-Czochara, B. Barszcz, *New oxovanadium(IV) complexes with princer ligand obtained in situ: experimental and theoretical studies on the structure, spectroscopic properties and antitumour activity*, RSC Advances, 5 (2015) 85470-85479.

IF 3.289

35 pkt MNiSW

H-8 A. Adach[✉], M. Daszkiewicz, M. Tyszka-Czochara, *A family of complexes with N-scorpionate- type and other N-donor ligands obtained in situ from pyrazole derivative and zerovalent cobalt. Physicochemical and antitumour studies*, RSC Advances, 6 (2016) 44070 – 44079.

IF 3.289

30 pkt MNiSW

H-9 A. Adach[✉], M. Daszkiewicz, *Experimental and theoretical studies on the structure and spectroscopic properties of Co(III) and Co(II) complexes with 2-aminopyrimidine*, Inorganica Chimica Acta, 445 (2016) 87–95.

IF 1.918

25 pkt MNiSW

H-10 J. Masternak, M. Zienkiewicz-Machnik, M. Kowalik, A. Wawrzycka-Jabłońska, P. Rogala, A. Adach, B. Barszcz[✉], *REVIEW: Recent advances in coordination chemistry of metal complexes based on nitrogen heteroaromatic alcohols. Synthesis, structures and potential applications*, Coordination Chemistry Reviews, 327–328 (2016) 242–270. (autorka **rozdziału 5**. *New insights into coordination chemistry of 1-hydroxymethyl-3,5-dimethylpyrazole*).

IF 12.994

50 pkt MNiSW

H-11 A. Adach[✉], *REVIEW: An overview of recent developments in coordination chemistry of polypyrazolylmethylamines. Complexes with N-scorpionate ligands created in situ from pyrazole derivatives and zerovalent metals*, Journal of Coordination Chemistry, 5 (2017) 757–779.

IF 1.756

20pkt MNiSW

H12 Patent A. Adach, *Sposób wytwarzania krystalicznego związku koordynacyjnego [diizotiocyjano (bis(3,5-dimetylopirazol-1-ylo)metylo)amina kobalt(II)]*. nr PAT.225465; (16-12-2014)

30 pkt MNiSW

Sumaryczny IF = 34.941

354 pkt MNiSW

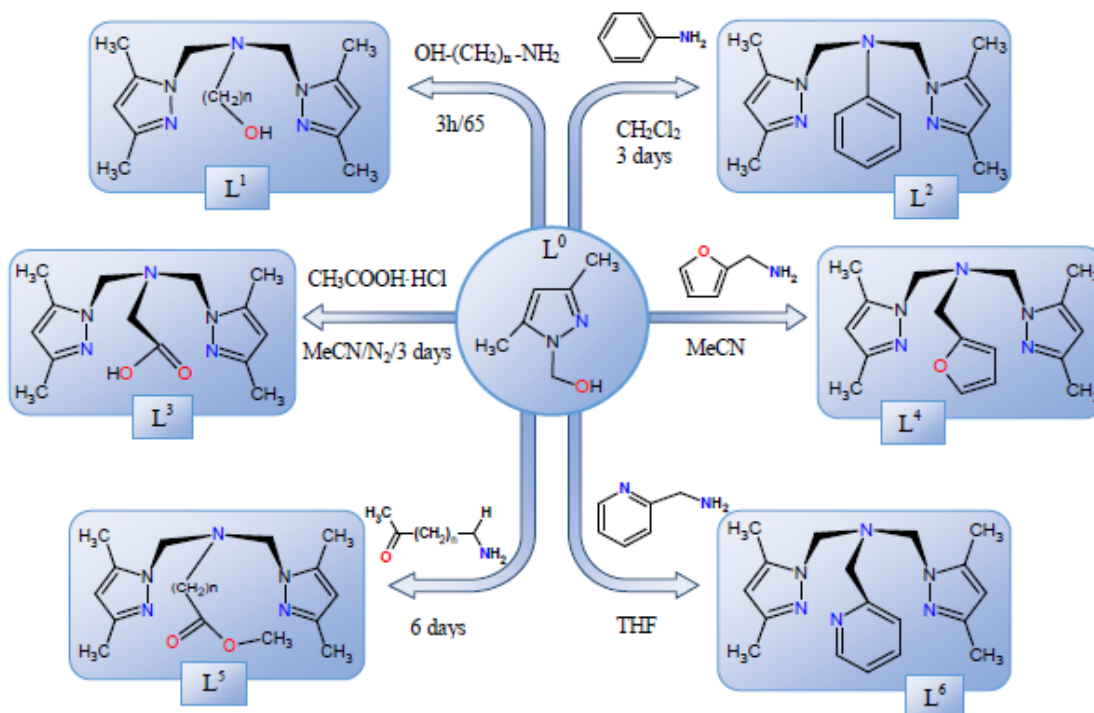
Impact factor podany jest dla roku opublikowania W przypadku roku publikacji 2017 lub 2016 podana została ostatnia dostępna wartość IF.

[✉] Autor korespondujący

4.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z możliwością ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie

Do powszechnie znanych i popularnych w chemii koordynacyjnej N,O-donorowych ligandów należą N-heteroaromatyczne alkohole, a wśród nich 1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazol (L^0) (Schemat 1). Związek ten charakteryzuje się swoistą „plastycznością” w różnorodnych układach syntetycznych. W zależności od warunków syntezy, a także rodzaju jonów centralnych może koordynować jako ligand N-donorowy [1-3] oraz N,O-donorowy [4-12], tworząc zarówno kompleksy monordzeniowe [2-5], jak i wielordzeniowe [6-12]. Z doniesień literaturowych wynika, że może być również ligandem mostkującym oraz w trakcie syntez ulegać rozkładowi do alkilowych pochodnych pirazolu [2,5,13,14]. 1-Hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazol znany jest także jako prekursor do otrzymywania wielodonorowych, chelatowych ligandów ($L^1 - L^6$) (Schemat 1) o szczególnych właściwościach aplikacyjnych, takich jak mimetyki enzymów [15], katalizatory wielu reakcji organicznych, ligandy stabilizujące nietrwałe stopnie utlenienia jonów centralnych [16,17] czy radiofarmaceutyki [17].

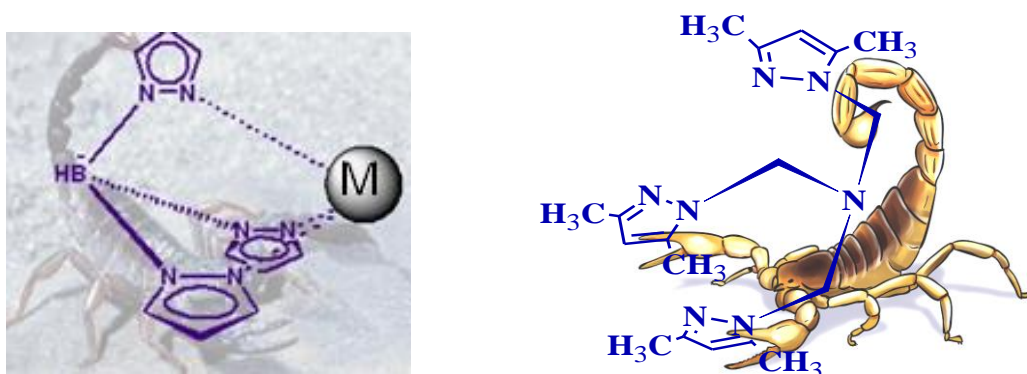


Schemat 1. Przykłady ligandów utworzonych z 1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazolu j oraz literatura tam cytowana [H10]

Bardziej szczegółowy przegląd ligandów wielodonorowych otrzymanych przy udziale 1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazolu jako proliganda przedstawiłam w rozdziale pracy

przeładowej poświęconej potencjalnym aplikacjom kompleksów z N-heteroaromatycznymi alkoholami [H-10].

Pochodne pirazolu znane są również jako prekursorzy do otrzymywania specjalnego typu polipirazolowych ligandów zwanych ligandami skorpionowymi. Ligandy skorpionowe oraz ich kompleksy (nazywane często skorpionianami) znane są już ponad 50 lat i poświęcono im ponad 3600 artykułów (Web of Science). Twórcą tej grupy związków jest Świętosław Trofimenko [18], który jako pierwszy w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku zsyntetyzował na bazie związków boru liczną grupę wielokleszczowych ligandów koordynujących zarówno z jonami metali przejściowych, jak i grup głównych. Nazwa „ligandy skorpionowe” pierwotnie określała polipirazoloborany i obrazowała szczególnie sposób łączenia się tych ligandów z jodem centralnym przypominającym chwytanie i użądlenie ofiary atakowanej przez skorpiona „pinch and sting ...the metal” [18]. Ligandy skorpionowe łączą się z jonami metali poprzez atomy azotu skrajnych pierścieni pirazolowych, natomiast trzeci pierścień pirazolowy rotuje pomiędzy dwoma skrajnymi – podobnie jak ogon skorpiona (Schemat 2).



Schemat 2.

Schematyczny sposób ułożenia pierścieni pirazolowych w ligandach skorpionowych i ich analogia do skorpiona [18]

Początkowo kompleksami skorpionowymi nazywano połączenia jonów metali z polipirazoloboranami o ogólnym wzorze $[\text{HB}(\text{Pz})_3]^-$, $[\text{R},\text{R}'\text{B}(\text{Pz})_3]^-$ [18]. Później pojawiły się również związki zawierające dwa pierścienie pirazolowe, w których miejsce trzeciego pierścienia pirazolowego zastąpiono innym podstawnikiem, nadającym specyficzne właściwości takiemu ligandowi. Następnie zsyntezowano inne związki będące analogami pierwotnych polipirazoloboranów, w których bor zastępowany jest przez takie pierwiastki jak: węgiel, fosfor czy azot [19, 20].

Ligandy skorpionowe i ich analogi wykorzystuje się obecnie do syntezy kompleksów z jonami metali należących do różnych bloków energetycznych. Modyfikując pierścien

pirazolowy odpowiednimi podstawnikami, uzyskuje się starannie kontrolowaną przestrzeń wokół jonu centralnego i szczególne właściwości aplikacyjne. Badania w tym kierunku doprowadziły do powstania związków skorpionowych II i III generacji [21, 22].

Moje zainteresowania naukowe wpisują się w powyższą tematykę, gdyż dotyczą ligandów N-skorpionowych [H1-H8], których kompleksy z jonami metali, o ciekawych strukturach następnie posłużyły mi do badań biologicznych w kierunku cytotoksyczności.

4.3.1. Wskazanie celu naukowego

Rozwój chemii koordynacyjnej sprawia, że ciągle poszukuje się bardziej efektywnych, wydajnych metod syntezy związków kompleksowych, które mogą posłużyć między innymi jako modele centrów aktywnych w enzymach, jako związki o właściwościach, przeciwbakteryjnych, przeciwnowotworowych oraz katalitycznych. Zainspirowana licznymi doniesieniami literaturowymi o różnorodności strukturalnej oraz atrakcyjności aplikacyjnej związków kompleksowych, zawierających ligandy pirazolowe i ich pochodne (np. pirazolowe N-heteroaromatyczne aminoalkohole), wykorzystałam procedurę „one-pot” oraz 1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazol, a także metaliczny kobalt i nikiel jako substraty do otrzymania szeregu połączeń koordynacyjnych z udziałem powstałych *in situ* jonów pochodzących z w/w metali. Dodatkowo, z uwagi na fakt, że zarówno kobalt, jak i nikiel są składnikami metalicznych implantów, interesujące było sprawdzenie, czy i w jakiej formie podlegają one procesom roztwarzalności i reakcjom kompleksowania. Badania były zaplanowane w ten sposób, aby sprawdzić, czy stosując metodę one-pot, można w sposób prosty utlenić w/w metale w obecności ogólnie dostępnych N,O-donorowych ligandów, które stosowane są zwykle jako modele bioligandów.

Celem mojej pracy badawczej było opracowanie metody syntezy nowych związków koordynacyjnych, zawierających chelatowe N-donorowe ligandy, z wykorzystaniem jako substratów metali na zerowym stopniu utlenienia, oraz charakterystyka fizykochemiczna wyizolowanych produktów, a także sprawdzenie potencjalnej aktywności biologicznej tych związków.

Cele szczegółowe podjętych badań

- Wykorzystanie metody bezpośredniej „one-pot” do procesu syntezy związków koordynacyjnych z udziałem metali na zerowym stopniu utlenienia.
- Opracowanie składu układu reakcyjnego zawierającego ligand-prekursor oraz dodatkowe składniki umożliwiające przeprowadzenie metali z zerowego stopnia utlenienia do roztworu z równoczesną koordynacją.
- Pełna charakterystyka rentgenostrukturalna i spektroskopowa wyizolowanych produktów.
- Analiza czynników wpływających na rodzaj wyizolowanych połączeń koordynacyjnych.
- Badania *in vitro* na wybranych liniach komórkowych w kierunku właściwości cytotoksycznych otrzymanych kompleksów.

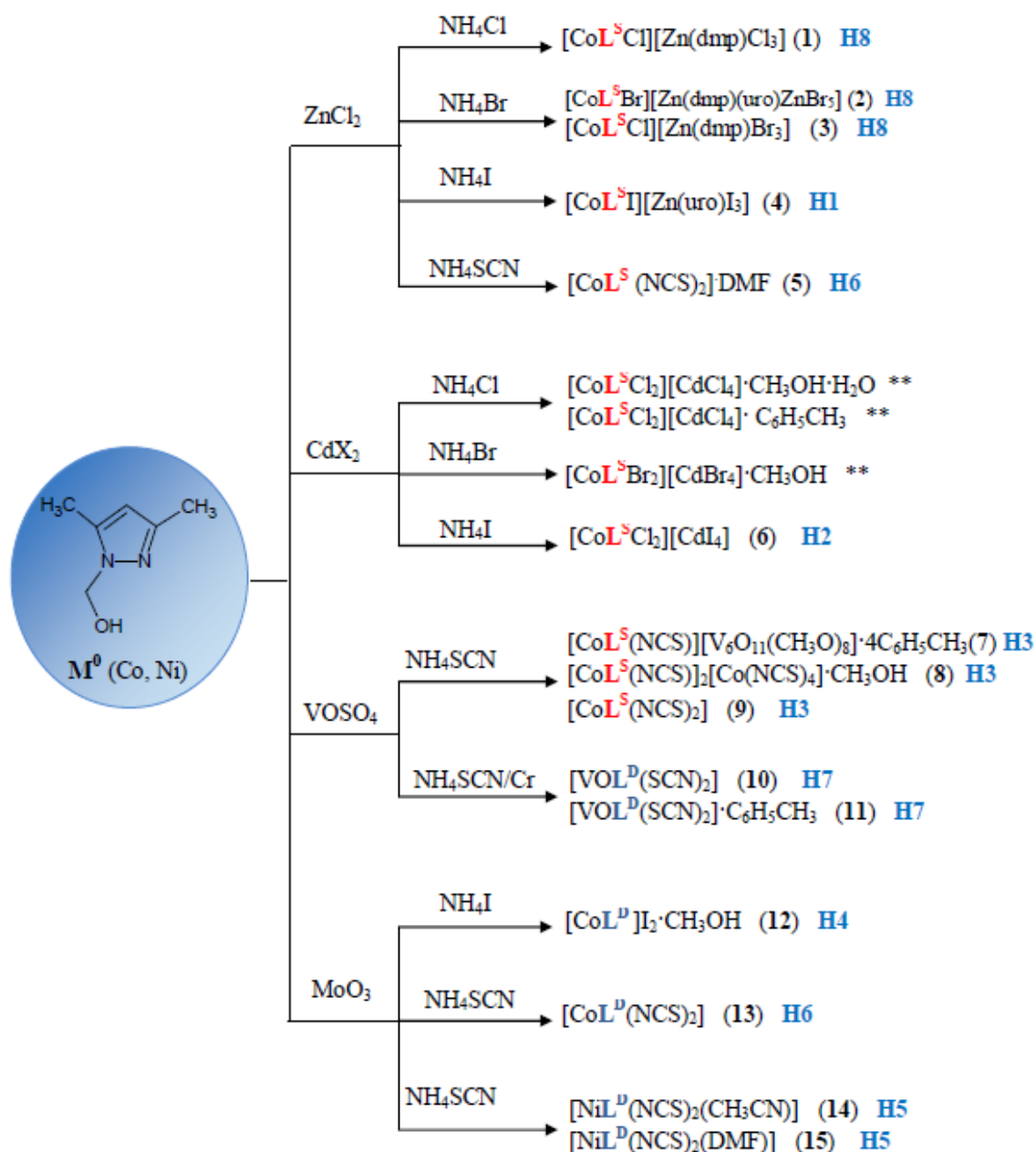
4.4. Omówienie wyników

W cyklu artykułów **H1-H12** stanowiących, podstawę postępowania habilitacyjnego, zaprezentowałam opracowaną metodę syntezy nowych związków koordynacyjnych z wykorzystaniem procedury „one-pot”, z zastosowaniem metali na zerowym stopniu utlenienia oraz 1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazolu jako prekursora. Otrzymane związki koordynacyjne posłużyły jako materiał badawczy w badaniach biologicznych i określeniu możliwych aplikacji otrzymanych połączeń.

Efektem mojej pracy doświadczalnej jest wyizolowanie szeregu połączeń koordynacyjnych stanowiących „rodzinę” polipirazolowych kompleksów będących analogami związków N-skorpionowych. W wyniku przeprowadzonych syntez otrzymałam w sumie 20 połączeń koordynacyjnych, które opublikowałam w artykułach **H1-H9**. Osiemnaście związków wyizolowanych w postaci krystalicznej otrzymałam z układów typu: $(M^0-L^0-M^{n+}-NH_4X)$ gdzie: $M^0 = Co^0, Ni^0$, $L^0 = 1$ -hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazol; $X=Cl^-, Br^-, I^-, SCN^-$ (Schemat 3) [**H1-H8**]. Natomiast w artykule **H9** opublikowałam dwa połączenia koordynacyjne kobaltu, do syntezy których jako ligand użyłam 2-aminopirymidynę. Przedstawiony skład mieszanin reakcyjnych pozwolił na utlenienie metali w środowisku prowadzonych reakcji, otrzymanie *in situ* N-skorpionowych ligandów, a w końcowym etapie wyizolowanie związków koordynacyjnych. Opisany sposób tworzenia się kompleksów metodą syntezy bezpośredniej (direct synthesis) inspirowany był pracami Kokozay’a [23].

Stosując metaliczny kobalt jako substrat, wyizolowałam 14 połączeń koordynacyjnych, natomiast z metalicznego niklu opublikowałam dotychczas 2 kompleksy (pozostałe kompleksy niklu przygotowywane są do druku). Jedną z prezentowanych publikacji (**H-7**) zawiera dwa związki koordynacyjne wanadu (IV) wyizolowane z układu reakcyjnego: (Cr–L⁰-VOSO₄–NH₄SCN).

Otrzymane i przebadane w pracach **H1-H8** układy oraz związki kompleksowe ilustruje Schemat 3.

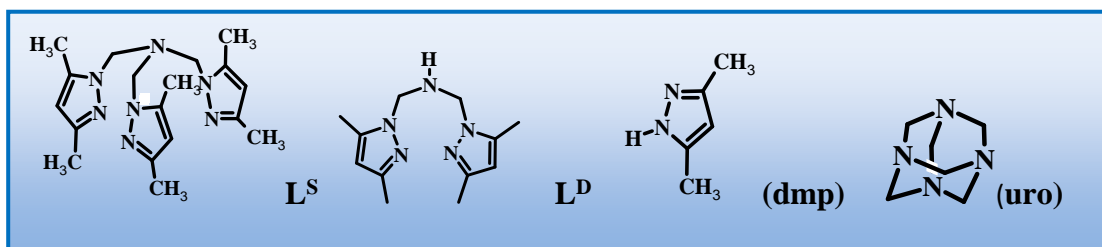


Schemat 3. Przebadane układy reakcyjne oraz wzory otrzymanych związków. Na schemacie zaznaczono związki (**), które są przygotowane do opublikowania

Wielość przebadanych układów reakcyjnych wynikała z potrzeby znalezienia czynników determinujących powstawanie tak różnorodnych struktur i geometrii

kompleksów oraz rodzaju powstających *in situ* ligandów. Istotnym także było określenie roli użytych soli amonowych (NH₄X) oraz wpływu jonu metalu towarzyszącego (Mⁿ⁺) na rodzaj wyizolowanego połączenia koordynacyjnego.

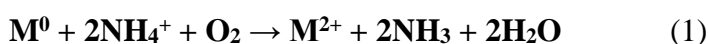
W wyniku przeprowadzonych syntez z udziałem proliganda (L⁰) otrzymałam *in situ* cztery rodzaje ligandów (Schemat 4). Nie wszystkie wyizolowane kompleksy zawierały wszystkie cztery rodzaje wytworzonych *in situ* ligandów.



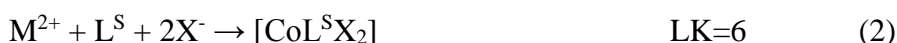
Schemat 4. Ligandy powstałe *in situ* [H1-H8]

Cechą wspólną wszystkich powstałych form związków kompleksowych (Schemat 3) jest to, że zawierały wielopierścieniowe, N-skorpionowe ligandy L^S lub L^D (gdzie: L^S= N,N,N-tris-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo)amina oraz L^D= N,N-bis(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo)amina).

Utworzenie ligandów *in situ* było możliwe dzięki obecności w układzie reakcyjnym prekursora (L⁰) oraz soli amonowej (NH₄X), która w badanych układach, w obecności metalu M⁰ i tlenu atmosferycznego, generowała powstanie cząsteczek NH₃ warunkujących przebieg typowych reakcji Mannicha (Schemat 5) [24].

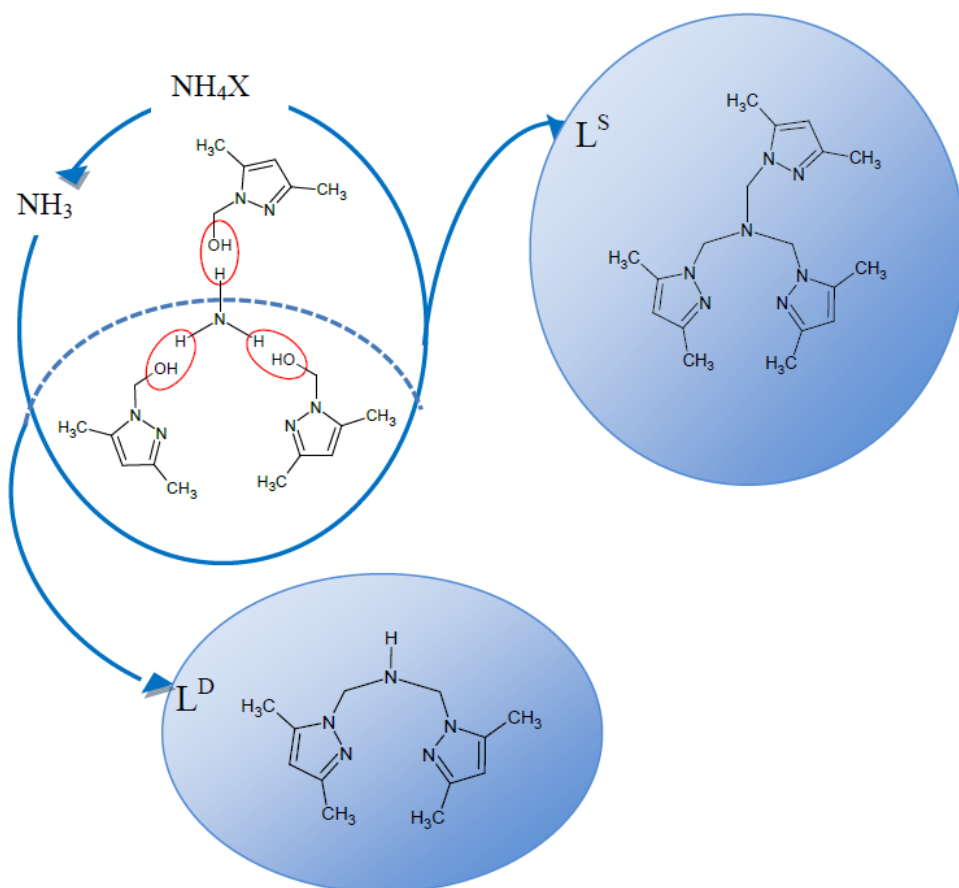


Obecność utworzonych *in situ* ligandów L^S oraz L^D umożliwiła powstawanie kompleksów o różnej geometrii i różnych liczbach koordynacyjnych:



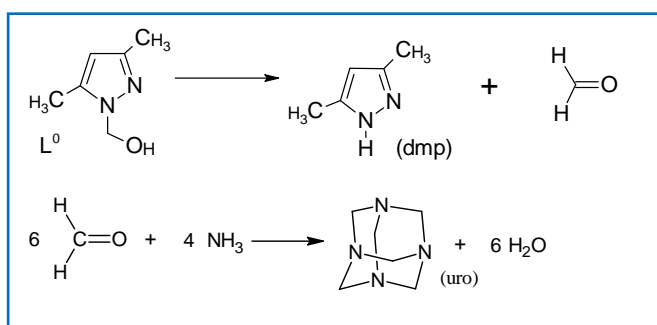
Wśród wyizolowanych kompleksów w syntezie one pot, zawierających utworzone *in situ* ligandy, można wyróżnić następujące typy związków koordynacyjnych:

- kompleksy kationowo-anionowe z udziałem powstałego *in situ* liganda N,N,N-tris-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo) aminy (L^S),
- kompleksy obojętne z udziałem powstałego *in situ* liganda N,N,N-tris-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo))aminy (L^S),
- obojętne kompleksy z udziałem powstałego *in situ* liganda N,N-bis-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo))amina (L^D).



Schemat 5. Proligand (L^0) oraz powstawanie ligandów L^S oraz L^D

Dodatkowo, kompleksy anionowe w wyizolowanych związkach **(1)**, **(2)**, **(3)**, **(4)** (Schemat 3) zawierały dwa nowe ligandy utworzone *in situ*: urotropinę (uro) oraz 3,5-dimetylopirazol (dmp). Reakcje tworzenia ligandów ilustruje schemat 6.



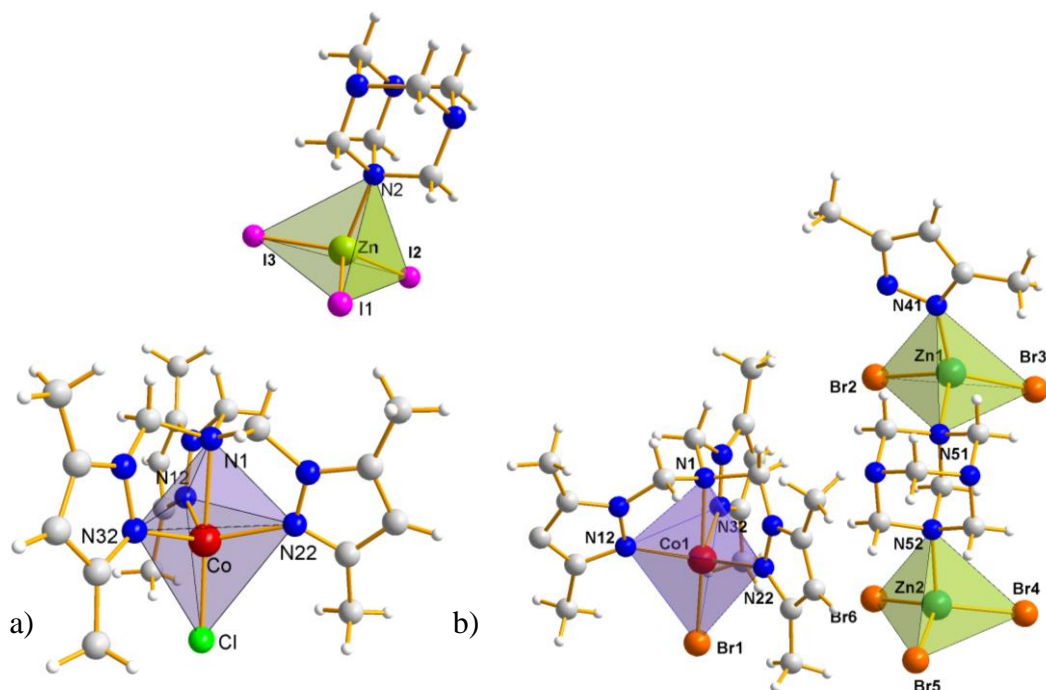
Schemat 6. Równania reakcji tworzenia ligandów: (dmp) [2, 5, 13, 14], urotropina (uro) [25, 26]

W celu charakterystyki otrzymanych połączeń koordynacyjnych wykorzystałam następujące metody badawcze

- badania strukturalne X-ray na monokryształach,
- spektroskopia oscylacyjna (FT-IR),
- spektroskopia elektronowa (UV-VIS),
- badania magnetyczne,
- badania termiczne (TG, DTG).

Kationowo-anionowe oraz obojętne kompleksy z udziałem powstałych *in situ* ligandów: *N,N,N*-tris-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo)aminy (L^S), urotropiny (uro) oraz 3,5-dimetylopirazolu (dmp)

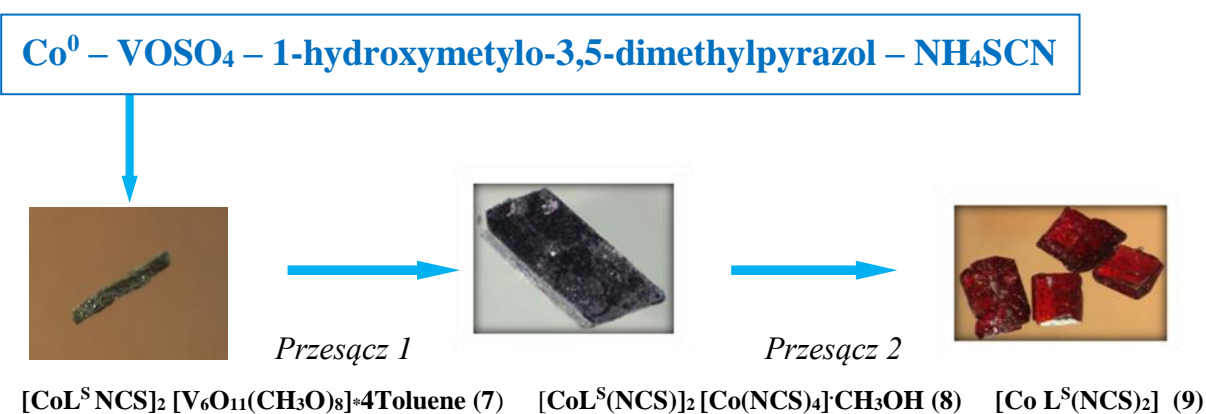
W pierwszej pracy z prezentowanego cyklu artykułów [H1] opublikowałam kationowo-anionowy, krystaliczny kompleks $[\text{CoL}^S\text{Cl}][\text{ZnI}_3(\text{uro})]$ (4), wyizolowany z układu: $(\text{Co}^0 - \text{L}^0 - \text{ZnCl}_2 - \text{NH}_4\text{I})$. Związek w części kationowej zawiera N-skorpionowy ligand (L^S) powstały *in situ*, który skoordynowany jest z powstałymi z metalicznego kobaltu jonami $\text{Co}(\text{II})$, tworząc geometrię bipiramidy trygonalnej. Ładunek kationu kompleksowego równoważony jest pseudotetraedrycznym, anionowym kompleksem $[\text{ZnI}_3(\text{uro})]^-$, (gdzie (uro) stanowiła urotropina powstała *in situ* w trakcie syntezy).



Rys. 1. Struktura krystaliczna związków: a) $[\text{CoL}^S\text{I}][\text{Zn}(\text{Uro})\text{I}_3]$ (4), b) $[\text{CoL}^S\text{Br}][\text{Zn}(\text{dmp})(\text{Uro})\text{ZnBr}_5]$ (2)

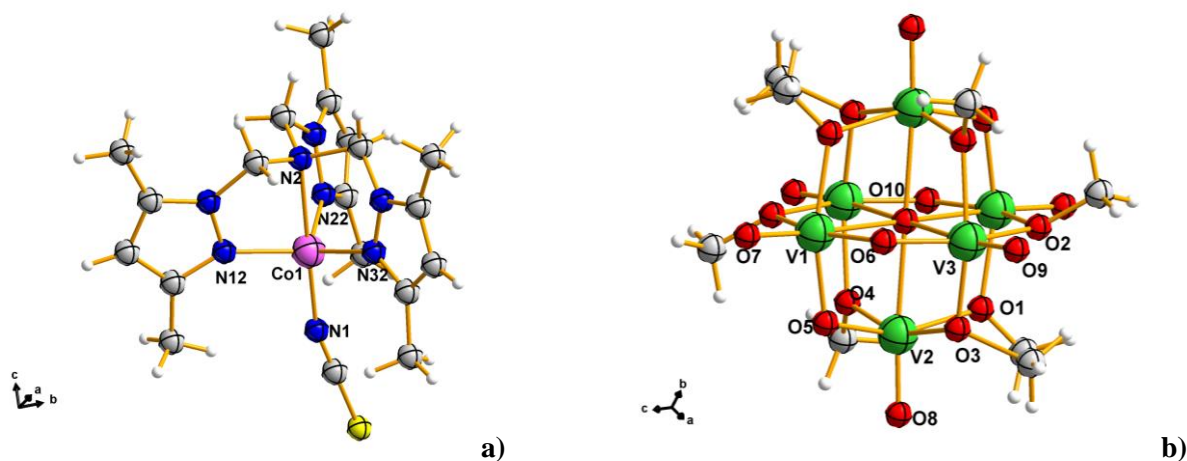
Urotropina w w/w kompleksie koordynuje jednomiejscowo w przeciwieństwie do kompleksu $[\text{CoL}^{\text{S}}\text{Br}][\text{Zn}_2(\text{dmp})(\text{uro})\text{Br}_5]$ (**2**) [**H8**], gdzie występuje jako ligand mostkujący (Rys.1). Porównanie wyników zawartych w artykułach [**H1**] oraz [**H8**] dowodzi, że w badanych układach urotropina powstaje jedynie w obecności ZnCl_2 oraz takich soli amonowych jak NH_4Br oraz NH_4I , a nie powstaje w układach zawierających NH_4Cl (Schemat 3). Natomiast w obecności soli NH_4Cl (w tych samych warunkach doświadczalnych) z prekursora L^0 tworzy się *in situ* 3,5-dimetylopirazol (dmp). Otrzymany ligand jest koordynowany przez jony $\text{Zn}(\text{II})$, tworząc tetraedryczne aniony kompleksowe $[\text{Zn}(\text{dmp})\text{Cl}_3]^-$ (związek **1**) [**H8**] oraz $[\text{Zn}(\text{dmp})\text{Br}_3]^-$ (związek **3**) [**H8**]. Tak duża różnorodność powstałych *in situ* ligandów (Schemat 4) jest możliwa dzięki obecności ZnCl_2 pełniącego prawdopodobnie funkcje katalityczne w w/w układach reakcyjnych. W innych układach zamiast soli ZnCl_2 zastosowałam podczas syntezy CdCl_2 (wyniki opublikowane w artykule **H2**). Uzyskane wyniki badań pokazały, że stałymi produktami wyizolowanymi z układu ($\text{Co}^0 - \text{L}^0 - \text{CdCl}_2 - \text{NH}_4\text{I}$) jest zupełnie inny niż opublikowany w artykule **H1** kationowo-anionowy kompleks, nie zawierający w swoim składzie urotropiny. Jest to związek o wzorze $[\text{CoL}^{\text{S}}\text{Cl}]_2[\text{CdI}_4]$ (**6**). Kompleks ten składa się z dwóch niezależnych kationów $[\text{CoL}^{\text{S}}\text{Cl}]^+$ o strukturze bipiramidy trygonalnej, natomiast część anionowa zawiera tetraedryczny jon $[\text{CdI}_4]^{2-}$.

Kolejne dwa kryształy kationowo-anionowe wyizolowano z układu: $[\text{Co}^0 - \text{L}^0 - \text{VOSO}_4 - \text{NH}_4\text{SCN}]$ [**H-3**]. Niezwykle interesujące było to, że z jednego układu reakcyjnego otrzymałam trzy różne kompleksy (Schemat 7). Krystalizacja frakcyjna i odpowiednia rekrytalizacja umożliwiły wydzielenie trzech następujących związków: $[\text{CoL}^{\text{S}}\text{NCS}]_2[\text{V}_6\text{O}_{11}(\text{CH}_3\text{O})_8] \cdot 4\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ (**7**), $[\text{CoL}^{\text{S}}(\text{NCS})]_2[\text{Co}(\text{NCS})_4] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (**8**), $[\text{CoL}^{\text{S}}(\text{NCS})_2]$ (**9**) (Schemat 7).



Schemat 7. Związki otrzymane z układu: $\text{Co}^0 - \text{L}^0 - \text{VOSO}_4 - \text{NH}_4\text{SCN}$

Powstałe z metalicznego kobaltu jony Co(II) utworzyły z N-skorpionowym ligandem (L^S) zarówno kompleksy kationowe ($LK=5$) (zw. (7) i (8)), jak i kompleksy obojętne o strukturze oktaedrycznej $[CoL^S(SCN)_2]$ (9). Ponadto badania strukturalne dowiodły, że wyizolowany związek $[(CoL^SNCS)_2[V_6O_{11}(CH_3O)_8] \cdot 4C_6H_5CH_3]$ zawiera w części anionowej kompleks, w którym obecne są jony wanadu na różnych stopniach utlenienia i o różnych liczbach koordynacyjnych ($[V^{IV}_2V^V_4O_{11}(CH_3O)_8]^{2-}$). Dwa atomy wanadu (IV) oraz cztery atomy wanadu(V), połączone są poprzez cztery mostki tlenowe oraz osiem μ_2 - (CH_3O^-) , tworząc heksawanadowy klaster $[V_6O_{11}(CH_3O)_8]^{2-}$ [H3] (Rys 2b). Warto podkreślić, że wielordzeniowe kompleksy wanadu zawierające równocześnie V^{IV} i V^V , są niezwykle rzadko opisywane w literaturze. Otrzymywane są one głównie przez redukcję związków wanadu (V) lub utlenianie VO^{2+} , często z wykorzystaniem skomplikowanej procedury syntetycznej [27, 28]. Są bardzo interesujące ze względu na liczne możliwości aplikacyjne (np. fluorescencyjne, katalityczne) [28]. Związki takie należą do tzw. wysokosymetrycznych struktur typu $[M_6O_{19}]^{n-}$ (gdzie $M= Nb, Ta, Mo, W, V$) nazwanych w literaturze strukturami Lindquista (na cześć wybitnego szwedzkiego chemika Prof. Fritza Lindquista) [28].



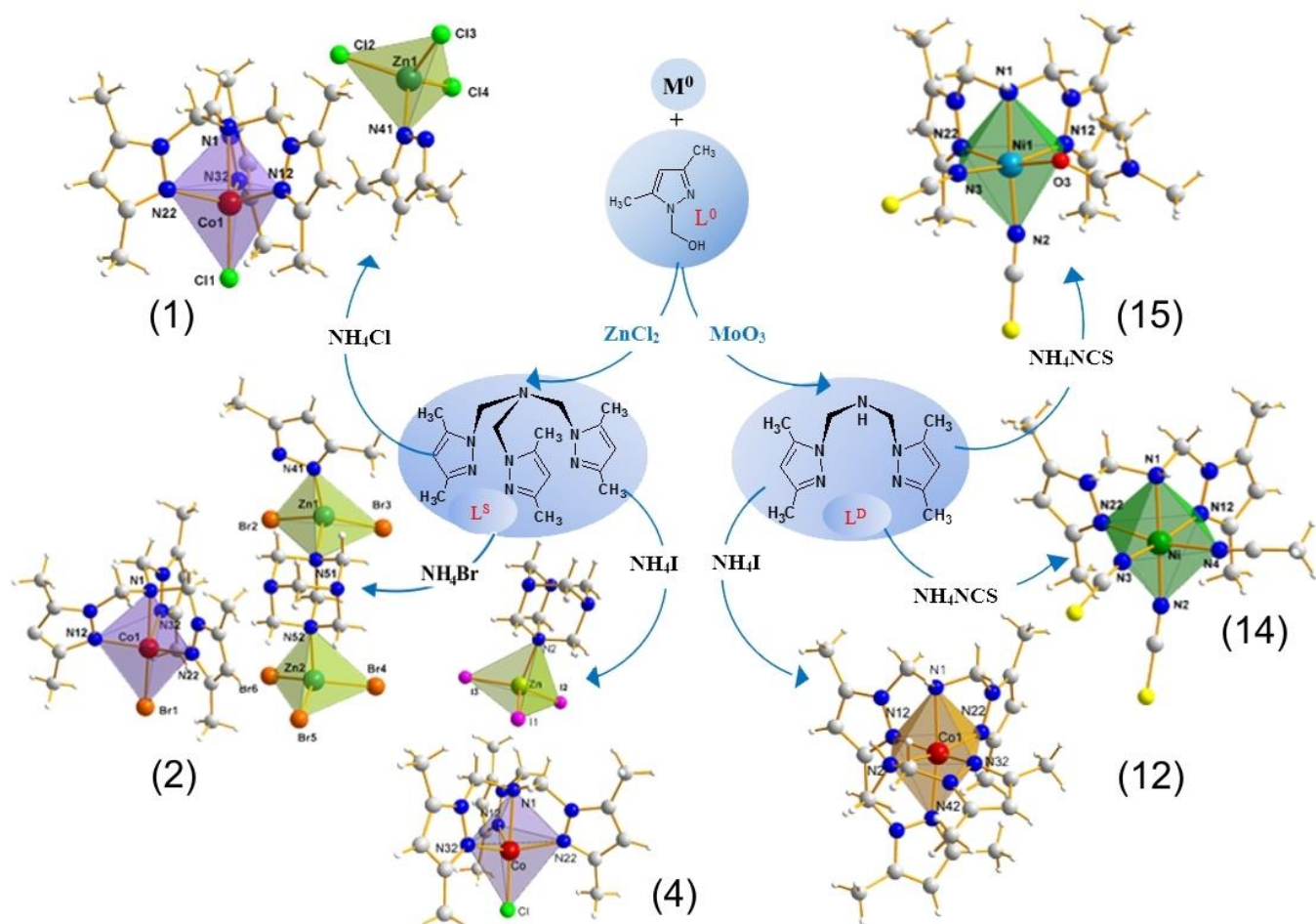
Rys. 2 Struktura kationu (a) i anionu (b) kompleksu $[CoL^S NCS]_2 [V_6O_{11}(CH_3O)_8] \cdot 4C_6H_5CH_3$ (7)

Reasumując, powstałe z metalicznego proszku kobaltowego jony Co(II) mogą tworzyć zarówno kompleksy kationowe $[CoL^S X]^+$, jak i anionowe $[Co(NCS)_4]^{2-}$ oraz obojętne kompleksy typu $[CoL^S X_2]$ gdzie X- to monodentne ligandy pochodzące z soli anionowej. Są to zarówno kompleksy oktaedryczne, jak i tetraedryczne, oraz o strukturze bipiramidy trygonalnej.

Obojętne kompleksy z udziałem powstałego *in situ* liganda N,N-bis-(3,5-dimetylpirazol-1-ylmetylo)aminy (L^D)

Kompleksy z udziałem N,N-bis-(3,5-dimetylpirazol-1-ylmetylo)aminy (L^D) są znacznie mniej liczne niż te z udziałem liganda L^S . W bazie krystalograficznej CCDC zdeponowanych jest jedynie 9 struktur, w tym 6 związków, to kompleksy zsyntetyzowane przeze mnie i opublikowane w artykułach [H4-H7]. Trzy pozostałe to kompleksy miedzi [29-32] otrzymane tradycyjną, metodą Dreisena [33], gdzie źródłem jonów Cu(II) jest sól np. $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ [29].

W układach zawierających metaliczny kobalt i nikiel otrzymałam następujące związki koordynacyjne z udziałem liganda L^D : $[\text{Co}(L^D)_2]\text{I}_2$ (**12**), $[\text{Co}L^D(\text{NCS})_2]$ (**13**), $[\text{Ni}L^D(\text{NCS})_2(\text{CH}_3\text{CN})]$ (**14**), $[\text{Ni}L^D(\text{NCS})_2(\text{DMF})]$ (**15**).



Schemat 8. Przykłady kompleksów otrzymanych *in situ* z ligandami L^D i L^S

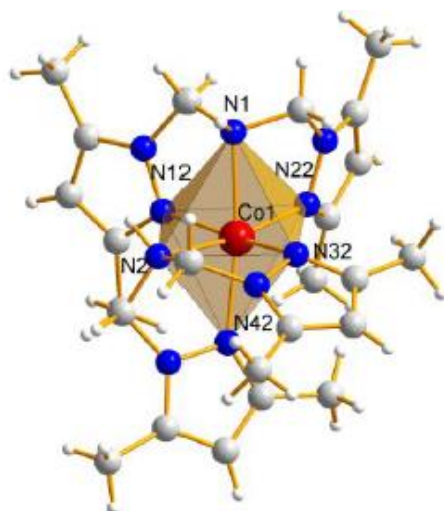
Należy nadmienić, że wyżej wymienione kompleksy zawierające w swoim składzie jako ligand N,N-bis-(3,5-dimetylpirazol-1-ylmetylo)aminę (L^D) zostały wyizolowane z układów zawierających dodatkowo MoO_3 . Wyniki badań opublikowane w pracy H4, H5, a szczególnie H6, potwierdziły, że używany w syntezie tlenek molibdenu (VI) powoduje,

że powstaje *in situ* kompleks zawierający 2-piersoniowy ligand pirazolowy (L^D) a nie 3-piersoniowy, N-scorpionowego ligand (L^S) (Schemat 8).

W artykule **H6** scharakteryzowano oraz przede wszystkim porównano połączenia koordynacyjne Co(II) różniące się obecnością liganda L^S oraz L^D , Są to związki o wzorach: $[\text{Co}(\text{NCS})_2L^S]$ oraz $[\text{Co}(\text{NCS})_2L^D]\text{DMF}$.

Wśród związków zawierających powstały *in situ* ligand L^D (N,N-bis-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo))amina) szczególnie interesującym był homoleptyczny kompleks $[\text{Co}(L^D)_2]\text{I}_2$ **[H4]**. Ponieważ związek ten był homoleptyczny, okazał się niezwykle przydatny do badań spektroskopowych, a szczególnie do obliczenia parametrów pola krystalicznego, które pozwoliły umieścić otrzymany *in situ* ligand w szeregu spektrochemicznym (*vide infra*).

W pracy **H4** dokonano szczegółowej analizy spektroskopowej otrzymanego kompleksu. (Rozdział 3).

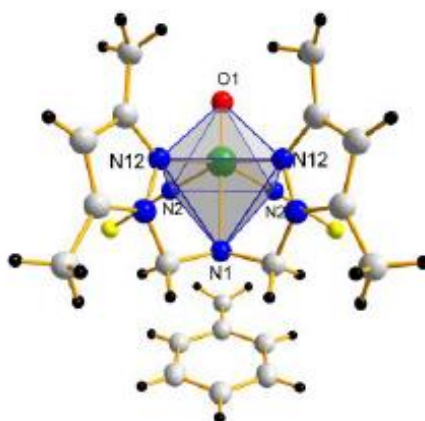


Rys.3 Struktura kompleksu $[\text{Co}(L^D)_2]\text{I}_2$ (**12**) **[H4]**

Kolejną publikację cyklu **H5** poświęcono związkom koordynacyjnym wyizolowanym z układu zawierającego metaliczny nikiel: ($\text{Ni}^0 - L^0 - \text{MoO}_3 - \text{NH}_4\text{SCN}$). Potwierdzono, że podobnie jak w pracy **H6**, w obecności MoO_3 tworzą się *in situ* kompleksy zawierające dwupierścieniowe ligandy L^D . Efektem syntezy były dwa połączenia koordynacyjne: $[\text{Ni}L^D(\text{NCS})_2(\text{CH}_3\text{CN})]$ (**14**), $[\text{Ni}L^D(\text{NCS})_2(\text{DMF})]$ (**15**). Stwierdzono, że w przeciwieństwie do otrzymanego wcześniej, homoleptycznego kompleksu Co(II), w skład otrzymanych związków wchodzi tylko jedna cząsteczka liganda L^D , a pozostałe miejsca koordynacyjne wypełnione są jednomiejscowymi (monodentnymi) ligandami (dwa jony NCS^- oraz cząsteczka rozpuszczalnika). Obecność dwóch różnych cząsteczek rozpuszczalnika spowodowała rozpoznawalne (widoczne) różnice we wszystkich widmach

[H5]. Praca H5 tym różni się od poprzednich, że wyniki eksperymentalne zostały wzbogacone widmami fluorescencyjnymi. Obydwa kompleksy Ni(II) świecą, wykazując podwójną fluorescencję (niebieską i fioletową) H5. Również po raz pierwszy, do głębszej interpretacji widm w podczerwieni zastosowano obliczenia kwantowo chemiczne. Obliczono i wygenerowano zarówno widmo IR dla kompleksu, jak i dla liganda L^D [H5]. Wyniki eksperymentalne i teoretyczne wykazywały bardzo wysoką zgodność.

W kolejnym etapie badań do układu reakcyjnego wprowadzono jako substrat metaliczny chrom. Analiza związków koordynacyjnych otrzymanych z układu: [Cr⁰ - L⁰ -VO₄ -NH₄SCN] została opublikowana w pracy H7.



Rys. 4. Struktura kompleksu [VOL^D(NCS)₂]-C₆H₅CH₃ [H7]

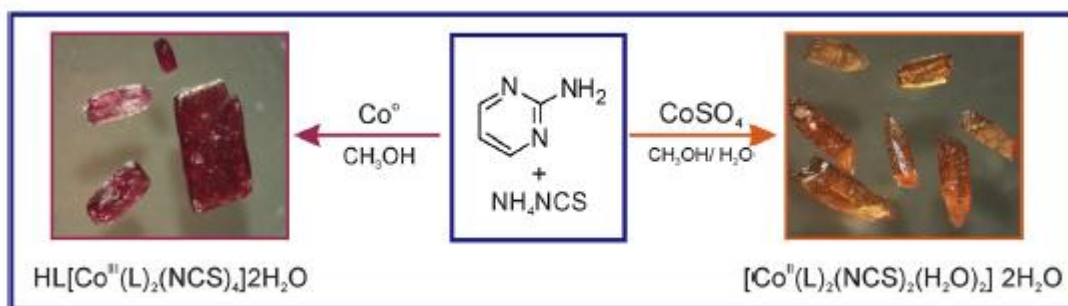
Wyniki badań pokazały, że chrom nie wszedł w skład żadnego powstałego związku koordynacyjnego. Otrzymano jedynie kompleks oksowanadu (IV) [VOL^D(NCS)₂] (10) zawierający 2-pierścieniowy ligand L^D. Po rekrytalizacji pozostałości, z mieszaniny rozpuszczalników, wyizolowano solwat o wzorze [VOL^D(NCS)₂]-C₆H₅CH₃ (11). Związek ten otrzymano z dużą wydajnością, a cząsteczki toluenu wbudowujące się w kryształ stabilizowały strukturę kompleksu. Obydwa związki [VOL^D(NCS)₂] oraz solwat [VOL^D(NCS)₂]-C₆H₅CH₃ scharakteryzowano metodami rentgenostrukturalnymi oraz spektroskopowymi (IR, UV-Vis). Do głębszej interpretacji wyników spektroskopowych (IR oraz UV-Vis) zastosowano również obliczenia *ab initio*.

Kompleksy Co(II) i Co(III) z 2-aminopirymidyną

Dodatkowym aspektem w realizacji zadań postawionych w ścieżce habilitacyjnej były wyniki opublikowane w artykule [H9], w którym przedstawiono charakterystykę kompleksów wyizolowanych z układów: (Co⁰-HL-NH₄SCN) oraz (CoSO₄ -HL-NH₄SCN) (Schemat 9).

Inspiracją do wykonania takich badań było sprawdzenie, czy w podobnym układzie substratów ($M^0-L^0-M^{n+}-NH_4X$), jak we wcześniejszych artykułach [H1-H8] zawierających zamiast 1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazolu (L^0) inny N-donorowy ligand (2-aminopirymidynę (HL)), nastąpi również utlenienie metalicznego kobaltu i utworzenie kompleksu oraz czy stosowany ligand (HL) będzie również ulegał transformacji. Dodatkowo postanowiłam sprawdzić, czy w podobnych warunkach syntetycznych, stosując zamiast proszku metalicznego kobaltu dowolną sól kobaltu(II), powstanie podobny związek koordynacyjny jak z układu zawierającego Co^0 . W tym celu przeprowadziłam syntezę z użyciem siarczanu(VI) kobaltu(II) (Schemat 9).

Wyniki zaprezentowane w pracy [H9] dowodzą, że stosowana synteza z użyciem metalicznego kobaltu (w odpowiednich warunkach) prowadzi do otrzymania trwałych połączeń koordynacyjnych $Co(III)$, $HL[Co(L)_2(NCS)_4] \cdot 2H_2O$, natomiast z układu, zawierającego jako substrat $CoSO_4$, powstaje kompleks $Co(II)$ $[Co(L)_2(NCS)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$. Ligand (2-aminopirymidyna) nie ulega transformacji do innego liganda.



Schemat 9. Związki kompleksowe wyizolowane w pracy [H9].

Wybrane aspekty analizy strukturalnej

Wyniki opublikowane w artykułach H1-H8 wskazują, że powstały *in situ* organiczny ligand L^S (N,N,N-tris-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo))amina wchodzi w skład zarówno kationów kompleksowych jak i obojętnych oktaedrycznych kompleksów $Co(II)$, tworząc z jonem centralnym pięcioczłonowe pierścienie. Podstawowe parametry strukturalne, długości wiązań i kątów dla kompleksów z udziałem L^S oraz L^D zamieszczone są w Tabeli 1.

We wszystkich powstałych połączeniach L^S jest czteropozycyjnym (tetradentnym) ligandem o centrum donorowym $NNNN^+$, koordynującym przez trzy atomy azotu pierścienia pirazolowego (N_{Pz}) oraz azot „aminowy” (N_{amine}). Nierównoceność atomów azotu prowadzi do powstania sztywnych asymetrycznych struktur, w których długości

wiązań Co-N_{amine} są we wszystkich w/w kompleksach większe niż wiązania Co-N_{Pz} (Tabela 1) powodując znaczące odkształcenia.

Tabela 1. Wybrane parametry strukturalne dla kompleksów z udziałem ligandów L^S oraz L^D utworzonych *in situ*.

Związek	LK	Chromofor	M-X [Å]	M-N _{amine} [Å]	M-N _{Pz} [Å]	N _{am} -M-N _{Pz}	CCDC
[CoL ^S Cl][Zn(dmp)Cl ₃] (1) [H8]	5	{CoN ₄ Cl}	2.2479(1)	2.2777(2)	2.0575(2)	75.428(9)	836764
	4	{ZnNCl ₃ }			2.0759(2)	76.224(9)	
[CoL ^S Br][Zn(dmp)(uro)ZnBr ₅] (2) [H8]	5	{CoN ₄ Br}	2.3265(2)	2.3426(6)	2.0879(3)	76.489(8)	836769
	4	{ZnNBr ₃ }			2.0562(6)	74.286(3)	
		{ZnN ₂ Br ₂ }			2.0788(7)	75.798(3)	
[CoL ^S Cl][Zn(dmp)Br ₃] (3) [H8]	5	{CoN ₃ Cl}	2.2718(4)	2.2661(5)	2.0812(7)	76.287(2)	1434391
	4	{ZnNBr ₃ }			2.0574(7)	75.587(3)	
[CoL ^S Cl][Zn(uro)I ₃] (4) [H1]	5	{CoN ₄ Cl}	2.289(3)	2.310(9)	2.0582(7)	75.931(3)	707760
		4			{ZnNI ₃ }	2.0789(9)	
						2.057(9)	
						2.074(9)	
[CoL ^S Cl] ₂ [CdI ₄] (6) [H2]	5	{CoN ₄ Cl}	2.277(4)	2.291(3)	2.102(9)	76.224(3)	734719
		4			{CdI ₄ }	75.663(1)	
						2.076(6)	
						2.061(4)	
[CoL ^S (NCS)][V ₆ O ₁₁ (CH ₃ O) ₈ ·4Toluene (7) [H3]	5	{CoN ₄ N ⁺ }	1.977(6)	2.289(6)	2.031(6)	75.751(2)	836767
					2.037(5)	76.793(2)	
					2.052(5)	77.264(2)	
					2.033(5)	76.045(1)	
					2.042(4)	76.459(1)	
[CoL ^S (NCS)] ₂ [Co(NCS) ₄] (8) [H3]	5	{CoN ₄ N ⁺ }	1.958(7)	2.286(3)	2.049(4)	76.665(1)	836768
		4			{CoN ₄ ⁺ }	2.0274	
						2.028(4)	
						2.033(6)	
[CoL ^S (NCS) ₂] (9) [H3]	6	{CoN ₄ N ⁺ ₂ }	2.007(3)	2.261(2)	2.119(2)	75.482(9)	836771
					2.153(2)	77.599(9)	
					2.174(3)	78.036(9)	
[CoL ^S (NCS) ₂]·DMF (5) [H6]	6	{CoN ₄ N ⁺ ₂ }	2.028(2)	2.252(2)	2.119(2)	76.030(8)	1028980
					2.164(2)	76.923(7)	
					2.192(2)	78.200(7)	
					2.096(5)	76.331(2)	
[Co(L ^D) ₂] ₂ ·CH ₃ OH (12) [H4]	6	{CoN ₆ }	-		2.098(6)	77.080(2)	904614
					2.152(6)	78.653(2)	
[CoL ^D (SCN) ₂] (13) [H6]	5	{CoN ₄ N ⁺ }	2.010(3)	2.304(2)	2.144(5)	80.298(2)	1028981
					2.043(2)	75.092(7)	
[NiL ^D (NCS) ₂ CH ₃ CN] (14)[H5]	6	{NiN ₅ N ⁺ }	2.003(3)	2.118(2)	2.049(2)	75.606(7)	960124
					2.067(3)	79.181(1)	
[NiL ^D (NCS) ₂ DMF] (15) [H5]	6	{NiN ₅ O}	2.010(4)	2.128(4)	2.080(3)	79.570(9)	960125
					2.102(4)	78.982(1)	
[VOL ^D (SCN) ₂] (10) [H7]	6	{VON ₅ }	1.5920(2)	2.3499(2)	2.104(3)	80.431(1)	1407700
					2.1027(3)	73.147(9)	
[VOL ^D (SCN) ₂]·Toluene (11) [H7]	6	{VON ₅ }	1.5821(2)	2.3489(3)	2.1078(3)	74.770(9)	1407701
					2.1150(2)	74.520(4)	
					2.1150(2)	74.520(4)	

urotropina (uro) 3,5-dimetylopyrazol (dmp)

Również kompleksy zawierające N,N-bis-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo)aminę (L^D) posiadają zróżnicowane długości wiązań M-N ($2.304(2)\text{\AA} - 1.5821(2)\text{\AA}$), w których L^D jest trójpozycyjnym (tridentnym) ligandem koordynującym poprzez dwa atomy azotu pierścieni pirazolowych (N_{Pz}) oraz azot grupy aminowej (N_{amine}).

W obojętnych kompleksach $[\text{CoL}^S(\text{NCS})_2]$ oraz $[\text{CoL}^D(\text{NCS})_2]$ długości wiązań M-N zmieniają się w następującej kolejności: $M-N_{amine} > M-N_{pyrazole} > M-N_{NCS}$, natomiast kąty $N_{amine}-M-X$ są mniejsze od 180° . Wielkości kątów $N_{amine}-\text{Co}-N_{Pz}$ and $N_{Pz}-\text{Co}-N_{Pz}$ w kompleksach zawierających ligand L^S , podobnie jak i L^D , są porównywalne (Tabela 1).

Spośród badanych metali jedynie Co(II) tworzy kationowe kompleksy typu $[\text{CoL}^S\text{X}]^+$, w których jon centralny wykazuje $LK=5$. Jak wiadomo, pięciokoordynacyjne jony Co(II) mogą wykazywać geometrię bipiramidy trygonalnej lub piramidy tetragonalnej. Struktury te są zbliżone energetycznie i nie istnieje ogólna metoda umożliwiająca przewidywanie, którą z nich będzie miał konkretny kompleks. Większość struktur wykazuje deformacje albo w kierunku bipiramidy trygonalnej lub piramidy tetragonalnej.

Tabela 2. Porównanie wybranych parametrów strukturalnych 5-koordynacyjnych kompleksów Co(II) zawierających ligand L^S

Związek	$N_{amine}-M^{II}-X$	$N_{Pz}-M^{II}-N_{Pz}$	τ	$d(M^{II}\text{-plane}3N_{Pz})$
$[\text{CoL}^S\text{Cl}][\text{Zn}(\text{dmp})\text{Cl}_3]$ (1) [H8]	178.44 (6)	115.77 (9)	1.044	0.500 (1)
$[\text{CoL}^S\text{Br}][\text{Zn}_2(\text{dmp})(\text{uro})\text{Br}_5]$ (2) [H8]	175.90 (17)	119.2 (3)	0.945	0.521 (1)
$[\text{CoL}^S\text{Cl}][\text{Zn}(\text{dmp})\text{Br}_3]$ (3) [H8]	178.37 (18)	116.8 (3)	1.026	0.499 (1)
$[\text{CoL}^S\text{Cl}][\text{Zn}(\text{uro})\text{I}_3]$ (4) [H1]	178.3 (2)	116.6(3)	1.028	0.534 (1)
$[\text{CoL}^S\text{Cl}][\text{CdI}_4]$ (6) [H2]	180.0	114.10 (9)	1.098	0.510 (1)
$[\text{CoL}^S\text{Cl}][\text{CdI}_4]$ (6) [H2]	180.0	114.24 (13)	1.096	0.507 (1)
$[\text{CoL}^S\text{NCS}]_2[\text{V}_6\text{O}_{11}(\text{MeO})_8] \cdot 4\text{Tol}$ (7) [H3]	178.1(2)	116.8(2)	1.022	0.473 (1)
$[\text{CoL}^S\text{NCS}]_2[\text{Co}(\text{NCS})_4] \cdot \text{MeOH}$ (8) [H3]	178.23(17)	117.13(15)	1.018	0.481 (1)
$[\text{CoL}^S\text{NCS}]_2[\text{Co}(\text{NCS})_4] \cdot \text{MeOH}$ (8) [H3]	176.51(19)	116.62(19)	0.990	0.460 (1)
$[\text{CoL}^S(\text{H}_2\text{O})(\text{ClO}_4)_2]$ [34]	178.63(3)	120.75(7)	0.965	0.477(3)
$[\text{CoL}^S(\text{H}_2\text{O})]$ [35]	178.75(3)	119.88(3)	0.981	0.424(1)
$[\text{CoL}^S\text{F}]$ [50]	176.96(1)	117.99(1)	0.983	0.467(9)
$[\text{CoL}^S(\text{sal})]\text{ClO}_4$ [36]	176.75(3)	125.26(6)	0.858	0.492(7)
$[\text{CoL}^S\text{NCS}]\text{ClO}_4, \text{H}_2\text{O}$ [37]	178.24(3)	116.90(8)	1.022	0.479(5)
$[\text{CoL}^S\text{NCS}]\text{ClO}_4, \text{H}_2\text{O}$ [37]	176.53	116.36(1)	1.003	0.475(9)
$[\text{CoL}^D(\text{NCS})_2]$ (13) [H6]	173.14(9)	117.88(8)	0.921	0.385(4)

urotropina (uro) 3,5-dimetylpirazol (dmp),

Dlatego do pełniejszego zobrazowania wielkości tych odkształceń dla kompleksów 5-koordynacyjnych często liczony jest indeks strukturalny centrum koordynacji nazywany również parametrem tetragonalności τ . Dla związków z LK=5 parametr ten zdefiniowany jest następującym wzorem, $\tau = \alpha - \beta / 60^\circ$, gdzie $\beta \geq \alpha$ są dwoma największymi kątami płaskimi centrum koordynacji. Parametr ten przyjmuje wartości od zera do jednośc. Gdy $\tau=0$, mamy do czynienia z geometrią piramidy kwadratowej, natomiast gdy $\tau=1$, centrum koordynacji przyjmuje postać bipiramidy trygonalnej. Wartości $0 < \tau < 1$ wskazują na pośrednie geometrie. W pracy [H8] oraz [H10] obliczono parametr τ dla kompleksów otrzymanych z metalicznego kobaltu oraz wszystkich podobnych związków dostępnych w bazie krystalograficznej zawierających Co(II) oraz L^S [34-37].

Z zestawionych w tabeli 2 obliczeń wynika, że w większości przypadków kompleksów parametr τ jest zbliżony do jednośc. Natomiast wartość $\tau > 1$ wynika z wychylenia jonu centralnego poza płaszczyznę utworzoną poprzez atomy azotu pierścieni pirazolowych, co skutkuje dużymi naprężeniami wiązań w strukturze kompleksu, które są typowe dla kompleksów typu skorpionowego.

Dowodzi to, że parametr τ może być jedynie orientacyjnym wskaźnikiem stopnia odkształcenia geometrii i nie należy go traktować jako jedyne, absolutne parametru wskazującego na deformację (a jedynie orientacyjny).

Analiza spektroskopowa, badania magnetyczne i termiczne

Dla wszystkich wyizolowanych związków wykonano analizę spektroskopową (IR, UV-VIS) oraz przeprowadzono badania magnetyczne i termiczne. W wyniku przeprowadzonych badań potwierdzono zarówno skład, jak i strukturę otrzymanych związków oraz preferowany przez jon centralny sposób koordynacji liganda.

Dla każdego wyizolowanego kompleksu zarejestrowano widma w podczerwieni (IR), które potwierdziły powstawanie *in situ* nowych ligandów L^S oraz L^D oraz brak pasm typowych dla obecności prekursora L⁰.

Głębsza interpretacja widm w podczerwieni była możliwa dzięki obliczeniom kwantowo-chemicznym zaprezentowanym w artykułach [H5, H6], które umożliwiły wygenerowanie teoretycznego widma IR dla utworzonych *in situ* ligandów L^S oraz L^D.

Analiza elektronowych widm refleksyjnych potwierdziła pseudooktaedryczną geometrię otoczenia powstałych z metalicznego proszku jonów Co(II) oraz Ni(II) i pozwoliła na przypisanie poszczególnych pasm odpowiednim przejściom elektronowym oraz umożliwiła obliczenie parametrów pola krystalicznego.

Tabela 3.

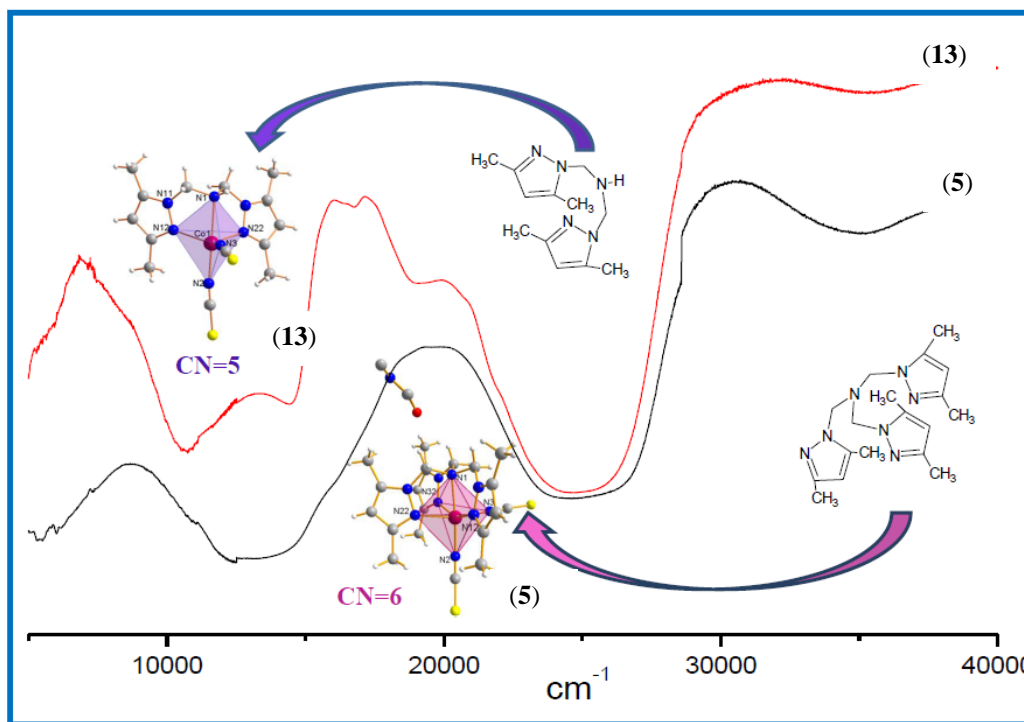
Położenie pasm oraz parametry pola ligandów w elektronowym widmie refleksyjnym 6-koordynacyjnych kompleksów zawierających utworzone *in situ* ligandy L^S oraz L^D

Położenie pasm oraz parametry pola ligandów [cm ⁻¹]									
Związek	ν_1	ν_2	ν_3	CT	D _q	B	β	β_0	ν_2/ν_1
[CoL ^S (NCS) ₂](DMF) (5) [H6]	8720	15590	19500	30530 42200	944	856	0.88	12	1.79
[Co(L ^D) ₂] ₂ I ₂ (12) [H4]	10100	21480	21720	29030 32770	1137	860	0.88	12	2.12
[NiL ^S (NCS) ₂ (CH ₃ CN)] (14) [H5]	10025	16150	26530 sh	35078 42505	1002	840	0.81	19	1.61
[NiL ^S (NCS) ₂ (DMF)] (15) [H6]	9500	15500	26400	36031 42711	950	875	0.84	16	1.63

B , B^0 – parametry Racah oraz parametr $\beta = B/B_0$ ($B_0 = 1041 \text{ cm}^{-1}$ dla wolnego jonu Ni(II) oraz $B_0 = 971 \text{ cm}^{-1}$ dla wolnego jonu Co(II))

W oktaedrycznych kompleksach Co(II) pasmom 8720 cm⁻¹, 15590 cm⁻¹ oraz 19500 cm⁻¹ przypisano następujące przejścia: ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}$ (ν_1), ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}$ (F) (ν_2), ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}$ (P) (ν_3). Natomiast w oktaedrycznych kompleksach Ni(II) pasma występują w zakresach 7000–13000 cm⁻¹, 11000–20000 cm⁻¹ oraz 19000–27000 cm⁻¹ (Tabela 6), i można je przypisać następującym przejściom d-d: ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$ (ν_1), ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$ (F) (ν_2) and ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$ (P) (ν_3) (Tabela 6). Wartości energii przejść umożliwiły obliczenie parametrów pola krystalicznego (D_q) oraz parametru Racaha (Tabela 3).

Różnorodność otrzymanych struktur była znakomitym materiałem porównawczym w analizie spektroskopowej (Rysunek 5). Widma elektronowe pseudooktaedrycznych kompleksów Co(II) wyraźnie różniły się od elektronowych widm kompleksów 5-koordynacyjnych, dla których udało się określić pasma w zakresach 6930 cm⁻¹, 13215 cm⁻¹, 16040 cm⁻¹, oraz 17150 cm⁻¹, odpowiadające przejściom: ${}^4A_2'(F) \rightarrow {}^4E_1''(F)$ (ν_1), ${}^4A_2'(F) \rightarrow {}^4E_1'(F)$ (ν_2), ${}^4A_2'(F) \rightarrow {}^4A_2'(P)$ (ν_3), oraz ${}^4A_2'(F) \rightarrow {}^4E''(P)$ (ν_4), które są charakterystyczne dla kompleksów o geometrii bipiramidy trygonalnej.



Rys. 5. Elektronowe widma refleksyjne kompleksów $[\text{CoL}^{\text{S}}(\text{NCS})_2]\cdot\text{DMF}$ (5), $[\text{CoL}^{\text{D}}(\text{NCS})_2]$ (13)

Określenie rodzaju przejść typu *charge transfer* (LMCT, MLCT), obserwowanych w kompleksach z udziałem zarówno L^{S} , jak i L^{D} , było możliwe dzięki obliczeniom kwantowo-mechanicznym [H6, H7].

Badania magnetyczne prezentowane w pracach [H1-H3] oraz [H5-H9] wykonałam w temperaturze pokojowej mierząc podatność magnetyczną z użyciem wagi Gouya (wyjątek praca H4). Wartości obliczonych efektywnych momentów magnetycznych (μ_{eff}) są typowe dla znanych w literaturze wysokospinowych kompleksów Co(III) o konfiguracji d^6 , Co(II) o konfiguracji d^7 oraz wysokospinowych oktaedrycznych kompleksów Ni(II) zawierających dwa niesparowane elektrony (d^8).

Badania termiczne przedstawione w artykułach: [H1-H2], [H5], [H8-H9] wykazały, że badane związki są trwałe termicznie do temperatury powyżej 100°C a rozkład termiczny zachodzi wieloetapowo. Końcowymi produktami termicznego rozkładu kompleksów (w atmosferze powietrza) były zwykle tlenki metali lub mieszaniny tlenków, co stwierdzono metodą XRD). Wykonane badania termiczne pozwoliły jednocześnie zaobserwować różnice w trwałości termicznej pomiędzy kompleksami Co(II) i Ni(II) oraz pomiędzy kompleksami Co(II) zawierającymi ligandy L^{S} lub L^{D} .

Badania aktywności biologicznej

Istotnym aspektem moich badań były badania biologiczne. Liczne dane literaturowe dotyczące toksycznego wpływu jonów metali ciężkich na zaburzenia funkcji DNA oraz proces apoptozy [38] a także poszukiwanie innych niż kompleksy platyny chemioterapeutyków, są współcześnie inspiracją do syntezy nowych związków koordynacyjnych o selektywnych i skutecznych właściwościach przeciwnowotworowych [39]. Ponieważ wszystkie związki koordynacyjne, opublikowane w cyklu prac [H1-H8] zawierały utworzone *in situ* chelatowe ligandy, (L^S) oraz (L^D), a substratami w ich syntezie były metale na zerowym stopniu utlenienia, które, jak już wspomniano, są głównymi składnikami implantów, interesujące było sprawdzenie, czy powstałe połączenia koordynacyjne wykazują aktywność biologiczną a jeżeli tak, to określenie rodzaju tej aktywności. Badania były prowadzone przy współpracy z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Owocem tej współpracy są opublikowane dotychczas dwa artykuły (H7 oraz H8); pozostałe planowane są w niedalekiej przyszłości. Jednym z bardziej interesujących okazał się kompleks oksowanadu (IV) z 2-pierścieniowym ligandem pirazolowym N,N-bis-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo)aminą (L^D) [H7] oraz kationo-anionowe kompleksy (1), (2), (3) wyizolowane z metalicznego kobaltu [H8]. Badania prowadzono na panelu komórek neoplastycznych pochodzących z różnych tkanek oraz przedstawiających różne stopnie nowotworzenia. Stwierdzono, że wyizolowany kompleks wanadu $[VOL^S(NCS)_2] \cdot C_6H_5CH_3$ (11) jest aktywny biologicznie, a jego aktywność jest zupełnie inna niż substraty użyte do ich syntezy (Tabela 4). Ze względu na liczne doniesienia literaturowe, że połączenia koordynacyjne V(IV) z pochodnymi pirazolowymi mogą działać antyproliferacyjnie, w stopniu podobnym do cis-platyny [40], otrzymany przeze mnie kompleks oksowanadu(IV) przebadano z zastosowaniem linii komórek prawidłowych i nowotworowych ludzkiego raka wątroby (linia HEP G2). Dodatkowo wykonano badania z zastosowaniem innych komórek nowotworowych: raka płuca (linia A549) oraz raka jelita grubego (linie SW480 oraz SW620) oraz komórki ludzkich fibroblastów (FB). Kompleks $[VOL^S(NCS)_2] \cdot C_6H_5CH_3$ wykazuje dużą toksyczność względem wszystkich badanych linii nowotworowych i - co najważniejsze - względem tych linii działa selektywnie. Otrzymane wartości IC_{50} dla związku $[VOL(NCS)_2] \cdot C_6H_5CH_3$ są wyższe niż dla znanego leku (cis-platyny) wykazującego wysoką toksyczność i szereg niepożądanych działań ubocznych w organizmie. Przeprowadzone badania pokazują, że otrzymany kompleks $[VOL(NCS)_2] \cdot C_6H_5CH_3$ może działać mniej toksycznie na organizm niż lek, jakim jest

[cis-PtCl₂(NH₃)₂] [40]. Stwierdzono, że poszczególne linie komórkowe reagują selektywnie na ten związek. Najbardziej wrażliwą była linia raka jelita SW 620, mniej wrażliwymi były linie Hep G2 i raka płuc A549 (Tabela 4).

Najbardziej istotne jest to, że przejawia mniejszą toksyczność względem prawidłowych linii ludzkich (komórki ludzkich fibroblastów BJ) niż wobec badanych linii nowotworowych. Badania aktywności biologicznej potwierdzają, że analizowany związek wanadu stwarza perspektywę zastosowania do wspomagania leczenia lub zapobiegania chorobom nowotworowym, w szczególności w różnych aspektach terapii raka wątroby, płuc oraz raka jelita grubego. Takie właściwości czynią ten związek dobrym „kandydatem” do dalszych badań *in vivo*. Warto nadmienić, że kompleks ten był na tyle interesujący, że zarówno sposób wytwarzania krystalicznej formy związku, jak i jego zastosowanie do hamowania wzrostu komórek nowotworowych zostały zastrzeżone w Urzędzie Patentowym RP w formie zgłoszenia patentowego (**P.410552**).

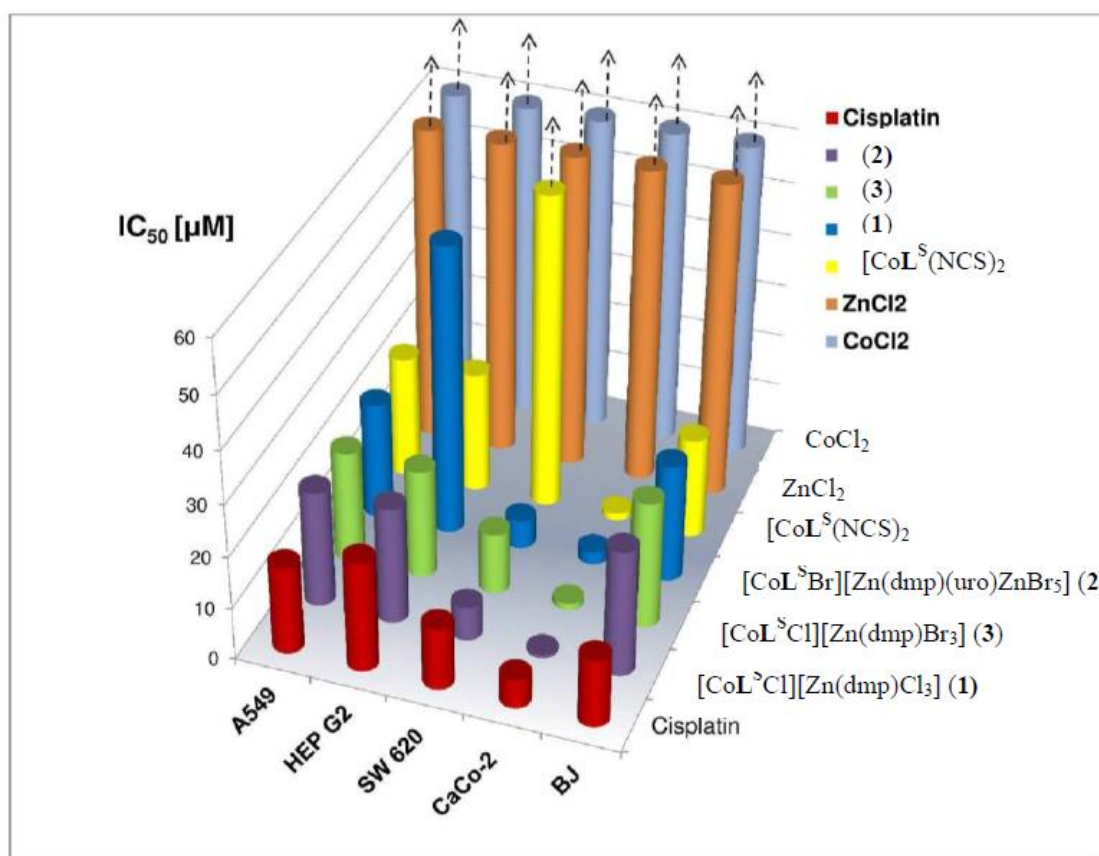
Ponieważ kompleks, zawierający ligand N,N-bis-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo)aminę (L^D), był związkiem o bardzo interesujących właściwościach biologicznych, sprawdziłam, czy kompleksy zawierające ligandy L^S również są aktywne biologicznie. W artykule **H8** opisałam badania biologiczne trzech kationowo-anionowych kompleksów kobaltu wyizolowanych z układu [Co⁰ – 3,5DMPz-ZnCl₂ –NH₄Br] (pozostałe związki są również wykonane i będą wkrótce opublikowane). Opublikowane dotychczas jonowe kompleksy [CoL^SCl][Zn(dmp)Cl₃] (**1**), [CoL^SCl][Zn(dmp)Br₃] (**2**), [CoL^SBr][Zn₂(dmp)(uro)Br₅] (**3**) są aktywne biologicznie. Wykazują duże i selektywne antyproliferacyjne działanie względem takich linii nowotworowych jak, rak płuca (linia A549), rak jelita grubego (linia SW620 oraz CaCo-2), rak wątroby (linia **HEP G2**). W niektórych przypadkach cytotoksyczność porównywalna jest z cytotoksycznością cisplatyny (związek [CoL^SCl][Zn(dmp)Br₃], linia **SW 620** oraz linia **HEP G2**). Natomiast cytotoksyczność kompleksów [CoL^SCl][Zn(dmp)Cl₃] (**1**) oraz [CoL^SBr][Zn₂(dmp)(uro)Br₅] (**3**) jest dwa razy większa względem komórek nowotworowych **Caco-2** w porównaniu ze znanym lekiem cisplatyną. Wobec komórek prawidłowych (ludzkie fibroblasty **BJ**) wykazują mniejszą toksyczność. Co więcej, podobnie jak omawiany wcześniej kompleks wanadu(IV) są mniej toksyczne wobec komórek prawidłowych niż znany przeciwnowotworowy lek, jakim jest kompleks [cis-PtCl₂(NH₃)₂] (Rys.6).

Tabela 4. Wartości IC_{50} [μM] badanych związków w stosunku do linii komórkowych nowotworowych (Hep G2, A549, SW480, SW 620) oraz ludzkich linii (BJ oraz CHO-K1)

Związek	HEP G2	A549	SW 480	SW 620	BJ fibroblasts	CHO-K1
$[VOL^S(SCN)_2]C_6H_5CH_3$	345,1±9,7	356,9±14,1	323,6±8,8	635,9±9,6	189,6±10,9	49,3±7,7
$VOSO_4 \cdot 5H_2O$	>700	>700	>700	>700	245,1±12,9	39,6±8,1
NH_4NCS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

nd (związek nieaktywny względem badanych linii)

Reasumując, uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że zarówno kompleksy z udziałem liganda L^D , jak i L^S są selektywne względem badanych linii komórek nowotworowych i wykazują większą aktywność w toksycznym oddziaływaniu na komórki nowotworowe niż na komórki prawidłowe organizmu człowieka. Ze względu na jednoznaczny, przeciwnowotworowy potencjał i selektywność przebadanych *in vitro* związków koordynacyjnych (1), (2), (3), (11) będą poddane dalszym i szerszym badaniom biologicznym niezbędnych do badań *in vivo*. Na Rys. 6 zilustrowano wyniki badań biologicznych [H8].



Rys. 6. Porównanie wartości IC_{50} [μM] kompleksów $[CoL^S Cl][Zn(dmp)Cl_3]$, $[CoL^S Cl][Zn(dmp)Br_3]$, $[CoL^S Br][Zn_2(dmp)(uro)Br_5]$ $[CoL^S(NCS)_2]$ oraz cis-platyny i soli stosowanych jako komparatory ($CoCl_2$, $ZnCl_2$), względem komórek ludzkich fibroblastów (BJ) oraz linii komórek nowotworowych: (Caco-2, SW 620, Hep G2, A549)

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Wykorzystując oryginalną metodę *one pot*, otrzymałam 20 związków w postaci monokrystalicznej, z których dotychczas opublikowałam spójną grupę połączeń koordynacyjnych zawierających w swoim składzie N-skorpionowe pirazolowe ligandy otrzymane *in situ* (kompleksy **1-15**).

2. Badane kompleksy zostały wyizolowane z układów typu $(M^0-L^0-M^{n+}-NH_4X)$ przy zastosowaniu w syntezie metali na zerowym stopniu utlenienia. Stosując metaliczny kobalt, otrzymano 15 połączeń koordynacyjnych, natomiast z metalicznego niklu opublikowano dotychczas 2 kompleksy. Sposób wytwarzania kompleksu z metalicznego kobaltu został opatentowany (patent nr PAT.225465).

3. W wyniku przeprowadzonych badań z udziałem prekursora (1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazolu) otrzymałam *in situ* cztery rodzaje ligandów: N,N-bis-(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo)aminę (L^D), N,N,N-tris(3,5-dimetylopirazol-1-ylmetylo)aminę (L^S), urotropinę (uro) oraz 3,5-dimetylopirazol (dmp).

Ligandy L^S oraz L^D powstawały w procesie kondensacji typowej dla reakcji Mannicha.

4. Analiza układów reakcyjnych wykazała, że dobór substratów wpływa na rodzaj wyizolowanych połączeń koordynacyjnych. Stwierdzono, że obecność MoO_3 warunkuje powstawanie kompleksów z udziałem dwupierścieniowego liganda (L^D), natomiast trójpierścieniowy ligand L^S oraz urotropina powstają w obecności $ZnCl_2$. Stwierdzono również, że rozpuszczalnik odgrywa istotną rolę zarówno jako czynnik sprzyjający krystalizacji kompleksu, jak również związek pełniący funkcje liganda, a także tworzący odpowiednie solwaty.

5. Wśród kompleksów wyizolowanych z badanych układów na szczególne wyróżnienie zasługuje związek $[CoL^SNCS]_2[V_6O_{11}(CH_3O)_8] \cdot 4C_6H_5CH_3$, zawierający w części anionowej heksawanadowy klaster $[V^{IV}_2V^{V}_4O_{11}(CH_3O)_8]^{2-}$ należący do tzw. wysokosymetrycznych struktur typu Lindquista.

6. Badania wykazały, że w obecności 2-aminopirymidynay z użyciem metalicznego kobaltu (w odpowiednich warunkach) otrzymano kompleks kobaltu Co(III) $HL[Co(L)_2(NCS)_4] \cdot 2H_2O$, natomiast z układu, zawierającego jako substrat $CoSO_4$, powstaje kompleks Co(II) $[Co(L)_2(NCS)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$. Ligand (2-aminopirymidyna) w przeciwieństwie do 1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazolu nie ulega transformacji.

7. Dla wybranych związków koordynacyjnych wykonano badania w kierunku określenia rodzaju aktywności biologicznej. Stwierdzono, że kompleksy są aktywne biologicznie i wykazują działanie antyproliferacyjne względem następujących linii komórkowych (linie nowotworowe Caco-2, SW 620, Hep G2, A549). Cytotoksyczność kompleksów $[\text{CoL}^{\text{S}}\text{Cl}][\text{Zn}(\text{dmp})\text{Cl}_3]$ (**1**) oraz $[\text{CoL}^{\text{S}}\text{Br}][\text{Zn}_2(\text{dmp})(\text{uro})\text{Br}_5]$ (**3**) jest dwa razy większa względem komórek nowotworowych Caco-2 w porównaniu ze znanym lekiem cisplatyną. Ponadto stwierdzono, że wszystkie badane kompleksy wykazują selektywność w toksycznym oddziaływaniu na komórki nowotworowe, a ich toksyczność względem badanych komórek nowotworowych jest większa niż na komórki prawidłowe organizmu człowieka (komórki ludzkich fibroblastów BJ).

LITERATURA

1. A. Boixassa, R. Mathieu, N. Lugan, J. Pons, J. Ros, *Acta Crystallogr., Sect.E: Struct. Rep. Online*, **59**, 658 (2003).
2. A. Boixassa, J. Pons, A. Virgili, X. Solans, M. Font-Bardia, J. Ros, *Inorg. Chim. Acta*, **340**, 49 (2002).
3. A. Boixassa, J. Pons, X. Solans, M. Font-Bardia, J. Ros, *Inorg. Chim. Acta*, **346**, 151 (2003).
4. J. Masternak, B. Barszcz, W. Sawka-Dobrowolska, J. Wietrzyk, J. Jezierska, M. Milczarek, *RSC Adv.*, **4**, 43962 (2014).
5. B. Barszcz, T. Głowiak, J. Jezierska, K. Kurdziel, *Inorg. Chem. Commun.*, **5**, 1056 (2002).
6. B. Barszcz, T. Głowiak, J. Jezierska, A. Tomkiewicz. *Polyhedron*, **23**, 1309 (2004).
7. F. Paap, E. Bouwman, W.L. Driessen, R.A.G. de Graaff, J. Reedijk, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 737 (1985).
8. R. Touzani, M. Haibach, A. J. Nawara-Hultsch, S. El. Kadiri, T. J. Emge, A.S. Goldman, *Polyhedron*, **30**, 2530 (2011).
9. W-B. Shi, A-L. Cui, H-Z. Kou, *ChemPlusChem*, **79**, 310 (2014).
10. V. M. Leovac, R. Petkovic, A. Kovacs, G. Pokol, K.M. Szecsenyi, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **89**, 267 (2007).
11. I. Banerjee, M. Dolai, A.D. Jana, K.K. Das, M. Ali, *CrystEngComm*, **14**, 4972 (2012).
12. A. R. Oki, J. Sanchez, R. J. Morgan, T. J. Emge, *J. Coord. Chem.*, **36**, 167 (1995).
13. D. Ghorai, G. Mani. *Inorg. Chem.*, **53**, 4117 (2014).
14. (a) A. Romero, A. Vegas, A. Santos, A. M. Cuadro, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 183 (1987).
15. (a) J. Gätjens, Ch. S. Mullins, J. W. Kampf, P. Thuéry, V.L. Pecoraro, *Dalton Trans.*, 51 (2009). (b) M. Scarpellini, A. J. Wu, J. W. Kampf, V.L. Pecoraro, *Inorg. Chem.* **44**, 5001 (2005).
16. E. M. Hahn, A. Casini, F. E. Kühn, *Coord. Chem. Rev.*, **276**, 97 (2014).
17. G. Yamora, J. Ponds, J. Ros, *Inorg. Chim. Acta*, **357**, 2899 (2004).

18. S. Trofimenko, *J. Am. Soc.*, **89**, 6288 (1967). (b) S. Trofimenko, *Chem. Rev.*, **72**, 497 (1972). (c) S. Trofimenko, *Chem. Rev.*, **93**, 943 (1993). (d) S. Trofimenko. *Polyhedron*, **32**, 197 (2004).
19. C. Pettinari, R. Pettinari, *Coord. Chem. Rev.*, **249**, 525 (2005) .
20. A. Beck, B. Weibert, N. Burzlaff, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 5212527 (2001).
21. R. M. Silva, C. Gwengo, S. V. Lindeman, M. D. Smith, G. J. Long, F. Grandjean, J.R.Gardinier, *Inorg. Chem*, **16**, 7233 (2008).
22. H. Vitze, M. Bolte, H-W Lerner, M. Wagner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **16**, 2443, (2016),
23. D.S. Nesterov, O.V. Nesterova, V.N. Kokozay, A.J.L. Pombeiro. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4496 (2014).
24. S.G. Subramaniapillai, *J. Chem. Sci.*, **125**, 467 (2013).
25. A. M. Kirillov, *Coord. Chem. Rev.*, **255**, 1603 (2011) (b) F. B Stocker, *Inorg. Chem.*, **30**, 1472, (1991).
26. A. N. Semakin, A. Y. Sukhorukov, Y. V. Nelyubina, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.*, **79**, 6079 (2014).
27. (a) D. Rehder, *Coord. Chem. Rev.*, **182**, 297 (1999).
(b) M. Aureliano, D.C. Crans, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, **103**, 536.
28. O. Linnenberg, A. Kondinski, K. Yu, Monakhov In *Supramolecular Systems: Chemistry, Types and Applications (ed.: C. Pena)*, Nova Science Publishers, Mainpage, 2017.
29. F. Yu, *Acta Crystallogr., Sect.C: Cryst. Struct. Commun.*, **67**, 331 (2011).
30. H. Yang, Y. Tang, Z-F. Shang, X-L. Han, Z-H. Zhang, *Polyhedron* **28** (2009) 3491.
31. K. Fujisawa, S. Chiba, Y. Miyashita, K. Okamoto, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 3921 (2009).
32. E. Haldon, M. Delgado-Rebollo, A. Prieto, E. Alvarez, C. Maya, M.C. Nicasio, P.J. Perez, *Inorg. Chem.*, **53**, 4192 (2014).
33. W. L. Driessen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **101**, 441 (1982).
34. C. Benelli, I. Bertini, M. Di Vaira, F. Mani, *Inorg. Chem.*, **23** 1422 (1984). 35 G. J. van Driel, W.L. Driessen, J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, **24**, 2919 (1985).
- 36 B. Chakraborty, T. K. Paine, *Inorg. Chim. Acta*, **378**, 231 (2011).
- 37 Z. H. Zhang, Y.C. Lu, H. L. Yang, Y. Tang, *Wuji Huaxue Xuebao (Chin.) (Chin. J. Inorg. Chem.)*, **21**, 477 (2005).
38. A. K. Vashishtha, J. Wang, W. H. Konigsberg, *J. Biol. Chem.* **40**, (2016), 20869.
39. W. A. Wania, S. Prasharb, S. Shreazc, S. Gómez-Ruizb, *Coord. Chem. Rev.*, **312** (2016) 67–98.
40. S. Dhar, S.J. Lippard, Mitaplatin, *Proc. Natl. Acad. Sci .USA*, **106**, (2009), 22199-22204.

4.5 GŁÓWNE OSIĄGNIĘCIA ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

Prezentowany cykl prac [H1-H12] przedstawia charakterystykę 20 kompleksów z wykorzystaniem opracowanej prostej, jednoetapowej metody syntezy (*one pot*), z wykorzystaniem metali na zerowym stopniu utlenienia, prowadzącej do utworzenia kompleksów będących analogami związków N-skorpionowych (dwa związki zawierały 2-aminopirymidynę [H9]).

Po raz pierwszy do syntezy kompleksów N-skorpionowych zastosowano kombinację dwóch czynników:

- metale na zerowym stopniu utlenienia,
- utworzone *in situ* ligandy N-skorpionowe.

Opublikowane w pracach [H1-H7] połączenia koordynacyjne scharakteryzowano metodami: X-ray, IR, UV-Vis, termicznymi (TG, DTG, SDTA).

Biorąc pod uwagę fakt, że przedstawione grupy związków powstają z metali na zerowym stopniu utlenienia, istotne było zainteresowanie aktywnością biologiczną otrzymanych połączeń, zwłaszcza w kontekście licznych doniesień literaturowych o zagrożeniu toksycznym związanym z jonami uwalniającymi się z implantów. Dlatego na szczególną uwagę zasługują wyniki badań biologicznych, które dowodzą, że otrzymane połączenia koordynacyjne są aktywne biologicznie a ich działanie polega na hamowaniu wzrostu szeregu linii komórek nowotworowych (Caco-2, SW 620, Hep G2, A549). Co więcej, badane kompleksy wykazują selektywne antyproliferacyjne działanie w stosunku do badanych linii nowotworowych. Najbardziej istotne jest to, że przejawiają mniejszą toksyczność względem komórek prawidłowych (komórki ludzkich fibroblastów FB) niż wobec badanych linii nowotworowych.

Reasumując, za najistotniejsze osiągnięcia mojej pracy badawczej prezentowane w pracach H1-H12 uważam opracowanie syntezy związków koordynacyjnych z użyciem metali na zerowym stopniu utlenienia, w wyniku czego metodą *one-pot* otrzymałam „rodzinę” N-skorpionowych kompleksów z utworzonymi *in situ* polipirazolowymi ligandami, będącymi analogami poliprazoloboranowych skorpionów [1-2]. Są to związki o dużym potencjale badawczym i możliwościach aplikacyjnych (fluorescencja i selektywne, antyproliferacyjne działanie). Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że opracowana i zastosowana metoda *one pot* jest jednoetapową, prostą i łatwą metodą, niewymagającą specjalistycznej aparatury (np. autoklawów), specjalnych warunków, wyszukanych rozpuszczalników czy atmosfery inertnych gazów. Metodą tą otrzymałam kompleksy w postaci monokryształów. Warto nadmienić, że wszystkie związki koordynacyjne, scharakteryzowane w artykułach H1-H12, były otrzymane po raz pierwszy

i ich struktury nie były dotychczas zdeponowane w bazie krystalograficznej. Dodatkowym osiągnięciem jest przyznanie przez Urząd Patentowy RP patentu pt. *Sposób wytwarzania krystalicznego związku koordynacyjnego [diizotiocyjano(bis(3,5-dimetylopirazol-1-ylometylo)amina kobalt(II)]* [H12].

4.6. PERSPEKTYWY BADAWCZE

Do zadań, które w najbliższej perspektywie zamierzam zrealizować należą:

- Rozszerzenie dotychczasowych badań, z wykorzystaniem opracowanej metody one pot i użyciem metali na zerowym stopniu utlenienia, o poszukiwanie innych niż 1-hydroksymetylo-3,5-dimetylopirazol aromatycznych aminoalkoholi w celu otrzymania kompleksów o ciekawych właściwościach aplikacyjnych (fluorescencja, kataliza).
- Podstawowym zamiarem będzie modyfikowanie ligandów w celu otrzymania kompleksów rozpuszczalnych w wodzie - istotnych z punktu badań biologicznych.
- Poszukiwanie związków (mimetyków) zdolnych do roztwarzania metali implantowych w roztworach wodnych.
- Ze względu na duży biologiczny potencjał otrzymanych dotychczas połączeń, zasadne wydaje się uzupełnienie tych badań w zakresie działania antyproliferacyjnego dla wszystkich otrzymanych (a nie zbadanych dotychczas) *in situ* kompleksów zawierających ligandy L^S oraz L^D i rozszerzenie tych badań o mechanizmy oddziaływania z DNA.
- Poszukiwanie zależności pomiędzy budową otrzymanych połączeń koordynacyjnych a ich rodzajem działania biologicznego.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Poza cyklem artykułów H1-H11, stanowiących dorobek naukowy do planowanego postępowania habilitacyjnego, jestem współautorem 16 publikacji. Przed doktoratem opublikowałam 3 artykuły, natomiast po doktoracie 13 artykułów poświęconych związkom koordynacyjnym Cr(III), Cu(II), Co(II), Ni(II), Mg(II), Ca(II) z różnorodnymi ligandami o znaczeniu biologicznym. W czterech spośród tych publikacji (4-7) jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem. W pracach tych opublikowane są wyniki dotyczące zsyntezowanych przeze mnie i scharakteryzowanych kompleksów Cr(III). W pozostałych wymienionych poniżej publikacjach (8-16) koncentrowałam się głównie na wykonaniu i interpretacji badań termicznych i magnetycznych (w temperaturze pokojowej) oraz nad rozwiązaniem problemów naukowych poruszanych w tych artykułach. Wykaz opublikowanych prac (poza cyklem H1-H12) przedstawiam poniżej.

Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych (nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego)

1. **A. Adach**[✉], M. Cieślak-Golonka, K. R. Żurowski, *Systems containing carcinogenic CrO₃ and cellular reductants. Thermal and spectroscopic investigation*, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 63 (2001) 91-104.

IF 0.545

8 pkt MNiSW

2. **A. Adach**[✉], M. Cieślak-Golonka, G. Maciejewska, *Binary and ternary chromium (III) complexes with cellular reductants and DNA components isolated from redox type systems. Part 1. Chromium(VI) – cysteine- adenine (adenosine, ATP)*, Transition Metal Chemistry 28 (2003) 247-253.

IF 0.840

15 pkt MNiSW

3. **A. Adach**[✉], M. Cieślak-Golonka, *Binary and ternary chromium (III) complexes with cellular reductants and DNA components isolated from redox type systems. Part 2. Chromium(VI) – glutathione - adenine (adenosine, ATP)*, Transition Metal Chemistry 29 (2004) 301-307.

IF 0.857

15 pkt MNiSW

4. **A. Adach**[✉], M. Cieślak-Golonka, *Binary and ternary chromium (III) complexes with cellular reductants and DNA components isolated from redox type systems. Part 3. Chromium(VI) – L-ascorbic acid- adenine (adenosine, ATP)*, Transition Metal Chemistry, 30 (3), (2005) 323-329.

IF 0.818

15 pkt MNiSW

5. S. Kmiecik, G. Maciejewska, **A. Adach**, T. Grabowski, B. Gulanowski, M. Cieślak-Golonka, *Synthesis, physicochemical and pharmacokinetic characterization of calcium urinates*, Journal of Inorganic Biochemistry, 100 (2006) 143-151.

IF 2.654

20 pkt MNiSW

6. A. Puszko, L. Wasylina, M. Pełczyńska, Z. Staszak, **A. Adach**, M. Cieślak-Golonka, M. Kubiak, *Methyl-substituted 4-nitropyridine N-oxides as ligands: Structural, spectroscopic, magnetic and cytotoxic characteristics of copper(II) complexes*, Journal of Inorganic Biochemistry, 101 (2007) 117-126.

IF 3.663

20 pkt MNiSW

7. G. Maciejewska, W. Zierkiewicz, **A. Adach**, M. Kopacz, I. Zapala, I. Bulik, M. Cieślak-Golonka, T. Grabowski, J. Wietrzyk, *Atypical calcium coordination number: Physicochemical study, cytotoxicity, DFT calculations and in silico pharmacokinetic characteristics of calcium caffeates*, Journal of Inorganic Biochemistry, 103 (2009) 1189-1195.

IF 3.252

24 pkt MNiSW

8. M. Puszyńska-Tuszkano, M. Daszkiewicz, G. Maciejewska, **A. Adach**, M. Cieślak-Golonka, *Interaction of hydantoins with transition metal ions: synthesis, structural, spectroscopic, thermal and magnetic properties of [M(H₂O)₄(phenytoinate)₂] Ni(II), Co(II)*, Structural Chemistry, 21 (2010) 315-321.

IF 1.727

27 pkt MNiSW

9. A. Puszko, A. Krojcer, M. Pełczyńska, J. Wietrzyk, M. Cieślak-Golonka, J. Jezińska, **A. Adach**, M. Kubiak, *Mononuclear cooper (II) nitrate with methyl-substituted 4-nitropyridine N-oxide. Physicochemical and cytotoxic characteristics*, Journal of Inorganic Biochemistry, 104 (2010) 153-160.

IF 3.317 - 32 pkt MNiSW

10. A. Puszko, A. Brzuszkiewicz, J. Jezińska, **A. Adach**, J. Wietrzyk, B. Filip, M. Pełczyńska, M. Cieślak-Golonka, *Systematic coordination chemistry and cytotoxicity of copper(II) complexes with methyl substituted 4-nitropyridine N-oxides*, Journal of Inorganic Biochemistry, 105 (2011) 1109-1114.

IF 3.354 35pkt MNiSW

11. A. Puszko, A. Kochel, J. Wietrzyk, B. Filip-Psurska, J. Jezińska, M. Puszyńska-Tuszkano, Z. Staszak, **A. Adach**, J. Lorenc, M. Cieślak-Golonka, *Structure-activity relationship disturbed by a solvolytic process: Study on the [Cu(II)-4-nitropyridine N-oxide derivative] system*, Polyhedron, 50 (2013) 146-153.

IF 2.047 30pkt MNiSW

15. H. Fałtynowicz, M. Daszkiewicz, R. Wysokiński, **A. Adach**, M. Cieślak-Golonka; *Ni(II) complex with sarcosine derived from in situ generated ligand. Structural, spectroscopic and DFT studies*, Structural Chemistry, 26 (2015) 1555-1563.

IF 1.854 25pkt MNiSW

16. M. Puszyńska-Tuszkano, W. Zierkiewicz, T. Grabowski, M. Daszkiewicz, G. Maciejewska, **A. Adach**, K. Kucharska-Ziembicka, J. Wietrzyk, B. Filip-Psurska, M. Cieślak-Golonka, *Magnesium cinnamate complex, [Mg(cinn)₂(H₂O)₂]_n; structural, spectroscopic, thermal, biological and pharmacokinetic characteristics*, Journal of Molecular Structure, 1134 (2017) 199-207.

IF 1.780 20pkt MNiSW

Impact factor podany jest dla roku opublikowania. W przypadku roku publikacji 2017 lub 2016 podana została ostatnia dostępna wartość IF.

Wskaźniki bibliometryczne

Zgodnie ze stanem na dzień 12. 05. 2017 r. mój ilościowy dorobek naukowy i naukowo-techniczny obejmuje:

- ✓ całkowita liczba publikacji : 27 (po doktoracie 24)
- ✓ w bazie *Journal Citation reports* (JRC): 27 (po doktoracie 24)
- ✓ sumaryczny *Impact Factor** : 62.244
- ✓ ogólna liczba cytowań : 157 (według bazy *Web of Science*)
- ✓ liczba cytowań bez autocytań : 94 (według bazy *Web of Science*)
- ✓ Indeks Hirscha *h* : 7 (według bazy *Web of Science*)
- ✓ punkty wg. MNiSzW : 640
- ✓ patenty: 2
- ✓ zgłoszenia patentowe: 1

Anna Adach