

Aleksandra Drzewiecka-Antonik

Autoreferat

Struktura kompleksów metali z bioaktywnymi ligandami organicznymi



Instytut Fizyki Polskiej Akademii Nauk

Warszawa, 2023

Spis treści

1. Dane osobowe.....	3
2. Omówienie osiągnięć naukowych	4
2.1. Wstęp i cel naukowy.....	6
2.2. Szczegółowy opis.....	8
Synteza żelowa i struktura kompleksów Pb(II) i Ba(II) z kwasem cytrynowym – rentgenowska analiza strukturalna, spektroskopia ATR-IR oraz XPS [H1].....	8
Zmiany strukturalne zachodzące w kompleksach Cu(II), Co(II) i Ni(II) z pochodnymi kwasu fenoksyoctowego – dyfrakcja i absorpcja promieniowania rentgenowskiego, spektroskopia ATR-IR, UV-Vis, badania magnetyczne, obliczenia DFT [H2 , H3 , H5]..	10
Charakterystyka strukturalna kompleksów Mn(II) z kwasami fenoksyoctanowymi – dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego, spektroskopia ATR-IR, badania magnetyczne [H8]	16
Synteza, charakterystyka strukturalna kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika – spektroskopia ATR-IR, UV-Vis, EPR, EXAFS, XANES, obliczenia DFT [H4 , H6 , H7 , H9].....	18
Zmiany strukturalne zachodzące w sferze koordynacyjnej kompleksów Cu(II) z pochod- nymi tiomocznika – badania z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis [H6 , H7 , H9].....	23
Wpływ zmiany podstawników w cząsteczkach kompleksów Cu(II) z pochodnymi 1,3- dipodstawionego tiomocznika na ich właściwości biologiczne [H4 , H6 , H7 , H9].....	25
2.3. Podsumowanie	29
3. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej.....	31
4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę	34
4.1. Działalność dydaktyczna.....	34
4.2. Działalność organizacyjna.....	35
4.3. Działalność popularyzatorska	35
5. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze.....	36
5.1. Wykaz publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	36
5.2. Recenzje prac naukowych.....	39
5.3. Seminaria i wykłady.....	39
5.4. Ustne komunikaty konferencyjne.....	40
5.5. Nagrody	40
5.6. Granty.....	40
5.7. Budowa stanowiska doświadczalnego do syntezy i charakteryzacji kompleksów metali z ligandami organicznymi	41

1. Dane osobowe

Imię i nazwisko

Aleksandra Drzewiecka-Antonik (nazwisko panieńskie: Drzewiecka)

Posiadane stopnie naukowe

2011 doktor nauk chemicznych (z wyróżnieniem)

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Chemii, Zakład Krystalografii

Tytuł rozprawy: *Struktura potencjalnych ligandów O-donorowych i ich kompleksów organicznych z jonami metali*

Promotor: prof. Anna E. Kozioł

2006 magister chemii

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Chemii, Zakład Chemii Teoretycznej

Tytuł pracy magisterskiej: *Rozkład energii potencjalnej cząsteczki na wkłady pochodzące od drgań lokalnych*

Promotorzy – prof. Krzysztof Woliński i dr hab. Piotr Borowski, prof. UMCS

2004 licencjat

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Chemii, Zakład Chemii Teoretycznej

Tytuł pracy dyplomowej: *Analiza drgań rozciągających grupy karbonylowej wybranych związków organicznych*

Promotorzy: prof. Krzysztof Woliński i dr hab. Piotr Borowski, prof. UMCS

Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

2011–obecnie adiunkt w Środowiskowym Laboratorium Badań Rentgenowskich i Elektronomikroskopowych, Instytut Fizyki PAN, Warszawa

2010–2011 specjalista w Centrum Nanomateriałów Funkcjonalnych, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

2006–2010 doktorantka w Zakładzie Krystalografii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

2008 technik, Uniwersytet w Jaén, Hiszpania

Dodatkowe dane

ResearcherID	B-9378-2013
ORCID	0000-0003-3396-8571
Liczba publikacji indeksowanych w Web of Science	37
Liczba wszystkich cytowań (bez autocytowań)*	339 (255)
Indeks Hirscha*	10

* dane wg portalu Web of Science, stan z dnia 26.09.2023

2. Omówienie osiągnięć naukowych

Osiągnięciem naukowym wynikającym z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) zgłoszonym do postępowania habilitacyjnego jest jednotematyczny cykl publikacji złożony z 9 prac o wspólnym tytule:

Struktura kompleksów metali z bioaktywnymi ligandami organicznymi.

Publikacje stanowiące osiągnięcie habilitacyjne (w kolejności roku ukazania się):

H1. A. Drzewiecka-Antonik, A. E. Koziol, P. Rejmak, K. Lawniczak-Jablonska, L. Nittler, T. Lis, *Novel Ba(II) and Pb(II) coordination polymers based on citric acid: Synthesis, crystal structure and DFT studies*, Polyhedron 132 (2017) 1.

IF = 2.6, liczba cytowań = 9, autorka korespondencyjna

H2. A. Drzewiecka-Antonik, W. Ferenc, P. Rejmak, A. Wolska, M. T. Klepka, B. Cristóvão, B. Mirosław, J. Sarzyński, D. Osypiuk, *Coordination environment of new Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 4-bromophenoxyacetic acid: Structural, spectroscopic and theoretical studies*, Polyhedron 133 (2017) 54.

IF = 2.6, liczba cytowań = 7, autorka korespondencyjna

H3. A. Drzewiecka-Antonik, W. Ferenc, A. Wolska, M. T. Klepka, B. Cristóvão, J. Sarzyński, P. Rejmak, D. Osypiuk, *The Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid – Synthesis and structural studies*, Chem. Phys. Lett. 667 (2017) 192.

IF = 2.8, liczba cytowań = 19, autorka korespondencyjna

H4. A. Drzewiecka-Antonik, P. Rejmak, M. T. Klepka, A. Wolska, P. Pietrzyk, K. Stępień, G. Sanna, M. Struga, *Synthesis, structural studies and biological activity of novel Cu(II) complexes with thiourea derivatives of 4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-ene-3,5-dione*, J. Inorg. Biochem. 176 (2017) 8.

IF = 3.9, liczba cytowań = 17, autorka korespondencyjna

H5. A. Drzewiecka-Antonik, W. Ferenc, A. Wolska, M. T. Klepka, C. A. Barboza, B. Cristóvão, D. Osypiuk, J. Sarzyński, B. Tarasiuk, E. Grosicka-Maciąg, D. Kurpios-Piec, M. Struga, *Structural characterization and cytotoxic evaluation of Cu(II), Co(II) and Ni(II) complexes with herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid*, Polyhedron 165 (2019) 86.

IF = 2.6, liczba cytowań = 4, autorka korespondencyjna

H6. A. Drzewiecka-Antonik, P. Rejmak, M. Klepka, A. Wolska, A. Chrzanowska, M. Struga, *Structure and anticancer activity of Cu(II) complexes with (bromophenyl)thiourea moiety attached to the polycyclic imide*, J. Inorg. Biochem. 212 (2020) 111234.

IF = 3.9, liczba cytowań = 9, autorka korespondencyjna

H7. A. Chrzanowska, A. Drzewiecka-Antonik, K. Dobrzyńska, J. Stefańska, P. Pietrzyk, M. Struga, A. Bielenica, *The Cytotoxic Effect of Copper (II) Complexes with Halogenated 1,3-Disubstituted Arylthioureas on Cancer and Bacterial Cells*, Int. J. Mol. Sci. 22 (2021) 11415.

IF = 5.6, liczba cytowań = 8

H8. A. Drzewiecka-Antonik, W. Ferenc, B. Mirosław, D. Osypiuk, J. Sarzyński, *Structure, thermal stability and magnetic behavior of Mn(II) complexes with phenoxyacetic acid herbicides*, Polyhedron 207 (2021) 115370.

IF = 2.6, liczba cytowań = 3, autorka korespondencyjna

H9. A. Drzewiecka-Antonik, M. Struga, A. Głogowska, E. Augustynowicz-Kopec, K. Dobrzyńska, A. Chrzanowska, A. Wolska, P. Rejmak, M.T. Klepka, M. Wrzosek, A. Bielenica, *Synthesis, Structural Characterization and Biological Activity Evaluation of Novel Cu(II) Complexes with 3-(trifluoromethyl)phenylthiourea Derivatives*, Int. J. Mol. Sci. 23 (2022) 15694.

IF = 5.6, autorka korespondencyjna

Sumaryczny *impact factor* (IF) czasopism, w których zostały opublikowane prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego (liczony zgodnie z punktacją za rok 2022) wynosi **32.2**.

Oryginalne wersje artykułów zamieściłam w załączniku 5. Określenie wkładu własnego i oświadczenia współautorów dotyczące wkładu w przygotowanie publikacji zebrałam w załączniku 6.

2.1. Wstęp i cel naukowy

Celem prowadzonych przeze mnie badań było wyznaczenie struktur cząsteczek kompleksów metali z ligandami organicznymi o dużym znaczeniu biologicznym, niezależnie od stopnia uporządkowania strukturalnego otrzymanych próbek. Próbki były zarówno w postaci monokryształów jak i proszków. W celu ich charakteryzacji stosowałam metody wykorzystujące dyfrakcję i absorpcję promieniowania rentgenowskiego. W przypadku absorpcyjnej spektroskopii rentgenowskiej łączyłam ją z innymi technikami badawczymi, takimi jak spektroskopia w podczerwieni czy spektroskopia w nadfiolecie oraz światło widzialnym. Dodatkowo zaplanowałam i przeprowadziłam reakcje syntezy nowych związków koordynacyjnych. W przypadku otrzymania kompleksów o potencjalnej aktywności biologicznej koordynowałam wielokierunkowe badania aktywności biologicznych, a uzyskane wyniki korelowałam z wyznaczoną strukturą nowych związków. Opisane przeze mnie zależności pozwalają na modyfikowanie siły działania kompleksu poprzez zmianę jego struktury oraz wytyczają kierunek poszukiwania związków mogących znaleźć zastosowanie jako potencjalne substancje lecznicze.

Podstawową metodą pozwalającą na poznanie budowy atomowej cząsteczki kompleksu typu metal-ligand organiczny jest rentgenowska analiza strukturalna monokryształów wykorzystująca dyfrakcję promieniowania rentgenowskiego. Możemy ją zastosować w przypadku otrzymania kompleksów w postaci kryształów o odpowiedniej jakości i wymiarach. Technika ta umożliwia nie tylko wyznaczenie struktury przestrzennej cząsteczki, ale dodatkowo pozwala pozyskać informacje o oddziaływaniach wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Zasadnym jest otrzymywanie nowych związków w formie krystalicznej, nadających się do badań z wykorzystaniem dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Jednym ze sposobów uzyskania wysokiej jakości kryształów, będących bezpośrednim produktem reakcji kompleksowania, jest metoda żelowa. Metodę tę stosowałam do otrzymywania kompleksów Pb(II) i Ba(II) z kwasem cytrynowym [H1]. Rentgenowska analiza strukturalna pozwoliła mi na jednoznaczne wyznaczenie struktury cząsteczek otrzymanych związków jak również na poznanie oddziaływań stabilizujących strukturę kryształów [H1].

Praca o cytrynianach, H1, ukazała się w roku 2017 razem z trzema innymi artykułami opisującymi kompleksy metali przejściowych, H2-H4. W artykułach H2 i H3 opisuje kompleksy z pochodnymi kwasu fenoksyoctowego otrzymanymi w postaci mikrokrystalicznych proszków. W wyniku rekrytalizacji z rozpuszczalników organicznych uzyskałam monokryształy, dla których zastosowałam rentgenowską analizę strukturalną. Badania wykazały powstanie nowych związków, zawierających w swojej strukturze cząsteczki użytego rozpuszczalnika. Ponieważ nie udało się otrzymać kompleksów w formie monokryształów będących bezpośrednim produktem reakcji kompleksowania, standardowa w chemii koordynacyjnej metoda dyfrakcyjna nie mogła być zastosowana do identyfikacji struktury badanych przeze mnie fenoksyoctanów. Techniki tej nie mogłam też użyć w przypadku drugiej serii związków - kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika [H4], dla której nie uzyskałam monokryształów, nawet w wyniku przeprowadzonych procesów rekrytalizacji.

W celu opisanie struktury kompleksów uzyskanych w postaci proszków zastosowałam szereg metod badawczych. Stechiometrię związków ustalałam w oparciu o wyniki (i) analizy

elementarnej, (ii) fluoroscencyjnej analizy rentgenowskiej XRF (ang. *X-Ray Fluorescence*) oraz (iii) analizy termicznej. Informacje o stopniu utlenienia metalu, jak i geometrii kompleksu ustalałam stosując (iv) spektroskopię w nadfiolecie i świetle widzialnym UV-Vis (ang. *UltraViolet - Visible*) oraz analizując wyniki (v) pomiarów podatności magnetycznej, czy pomiarów z użyciem (vi) spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego EPR (ang. *Electron Paramagnetic Resonance*). Dzięki zastosowaniu (vii) spektroskopii osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni, ATR-IR (ang. *Attenuated Total Reflectance - InfraRed*), identyfikowałam atomy ulegające deprotonacji i atomy koordynujące do kationów metali. Precyzyjne informacje odnośnie sfery koordynacyjnej metali w kompleksach pozyskiwałam stosując (viii) absorpcyjną spektroskopię rentgenowską, XAS (ang. *X-ray Absorption Spectroscopy*). Stosowałam zarówno metodę EXAFS (ang. *Extended X-ray Absorption Fine Structure*; rentgenowska subtelna struktura ponadkrawędziowa), jak i technikę XANES (ang. *X-ray Absorption Near Edge Structure*; rentgenowska absorpcyjna struktura przykrawędziowa). Analiza EXAFS dostarcza informacji o liczbie i rodzaju atomów wokół absorbującego jonu metalu, jak również o odległościach pomiędzy atomem absorbującym a atomami go otaczającymi. Natomiast analiza widm XANES pozwala stwierdzić stopień utlenienia kationów metali oraz wyznaczyć przestrzenne rozmieszczenie ligandów wokół centrum metalicznego. Na podstawie pozyskanych danych określałam strukturę cząsteczek, która była doprecyzowana za pomocą metod obliczeniowych DFT (ang. *Density Functional Theory*).

W przypadku zastosowania powyższych metod próbka nie musi być monokryształem, co zwiększa różnorodność fizycznej postaci badanych materiałów, jak również metod syntezy związków kompleksowych. Stosując metody spektroskopowe do wyznaczania struktury cząsteczek kompleksów metali z ligandami organicznymi, od roku 2017 skupiłam się na dwóch seriach związków, kompleksach Cu(II), Co(II), Ni(II) i Mn(II) z herbicydami fenoksyoctanowymi [H2, H3, H5, H8] oraz kompleksach Cu(II) z pochodnymi tiomocznika [H4, H6, H7, H9].

Moje pierwsze prace nad fenoksyoctanami objęły kompleksy Cu(II), Co(II) i Ni(II) z kwasem 4-bromofenoksyoctowym [H2] oraz jednym z najstarszych i najszerzej stosowanych herbicydów, kwasem 2,4-dichlofenoksyoctowym [H3]. Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, iż istnieją różnice między strukturą produktów reakcji kompleksowania wyznaczoną z zastosowaniem synchrotronowej absorpcyjnej spektroskopii rentgenowskiej a wynikami badań dyfrakcyjnych dla monokryształów uzyskanych z rekrystalizacji kompleksów. Związane jest to z faktem, iż cząsteczki rozpuszczalnika użytego do przeprowadzenia krystalizacji modyfikują sferę koordynacyjną kompleksu, często też same włączają się w strukturę rozpuszczanego związku. Te niezgodności zainicjowały powstanie kolejnych prac nad tą serią związków, do której włączyłam jeszcze jeden popularny i szeroko stosowany herbicyd: kwas 2-metylo-4-chlorofenoksoctowy [H5] oraz powszechnie występujący w przyrodzie pierwiastek – mangan [H8]. Mając na uwadze, że kompleks metal-ligand organiczny często wykazuje odmienny potencjał biologiczny niż wyjściowy związek organiczny (ligand), przeprowadziłam badania aktywności biologicznej. Badania te objęły oznaczenie aktywności cytotoksycznej kompleksów fenoksyoctanowych, które nie były badane pod tym kątem w przeciwieństwie do wyjściowych herbicydów. Wykazałam, że struktura cząsteczki liganda, rodzaj kationu metalu

czy związany z tym sposób koordynowania liganda do jonu metalu nie mają wpływu na aktywność cytotoksyczną kompleksu.

Równolegle prowadziłam badania nad kompleksami Cu(II) z 1,3-dipodstawionymi pochodnymi tiomocznika. Opracowaną przeze mnie syntezę tych związków, przedstawioną w roku 2017 w artykule [H4](#), zastosowałam do otrzymania chelatów z pochodnymi tiomocznikowymi: (i) tricyklicznych imidów [[H4](#), [H6](#)], oraz z podstawnikiem (ii) 4-chloro-3-nitrofenylovym [[H7](#)], jak i (iii) 3-trifluorometylofenylovym [[H9](#)]. Analiza widm EXAFS, XANES, ATR-IR, UV-Vis, EPR oraz obliczenia DFT pozwoliły mi na wyznaczenie struktury cząsteczek badanych kompleksów (podobnie jak w przypadku kompleksów z kwasami fenoksyoctowymi). Dzięki zastosowaniu spektroskopii UV-Vis wykazałam zróżnicowaną geometrię sfery koordynacyjnej tych związków, zarówno w stanie stałym jak i ciekłym. Dodatkowo, ustaliłam wpływ jonów miedzi na zmianę potencjału biologicznego wyjściowych ligandów tiomocznikowych. Koordynując wielokierunkowe badania aktywności biologicznej otrzymywanych przeze mnie kompleksów Cu(II) pokazałam różnorodność ich właściwości biologicznych uzyskaną poprzez zmianę struktury ich cząsteczek. Dodatkowo ustaliłam mechanizm działania najaktywniejszych związków.

Przedstawione przeze mnie badania mają charakter interdyscyplinarny, włączając chemię i farmakologię, ale ich zasadniczy trzon opiera się na zastosowaniu różnorodnych metod fizycznych do określania struktury związków koordynacyjnych. Moim osiągnięciem naukowym wnoszącym znaczny wkład do wiedzy o cytrynianach, fenoksyoctanach oraz chelatach na bazie tiomocznika jest wyznaczenie struktury cząsteczek kompleksów metali z ligandami organicznymi niezależnie od stopnia uporządkowania strukturalnego badanych związków dzięki zastosowaniu dyfrakcji i absorpcji promieniowania rentgenowskiego w połączeniu z innymi metodami badawczymi. Przedstawione osiągnięcie naukowe obejmuje zbiór 9 artykułów [[H1-H9](#)] opublikowanych w latach 2017-2022.

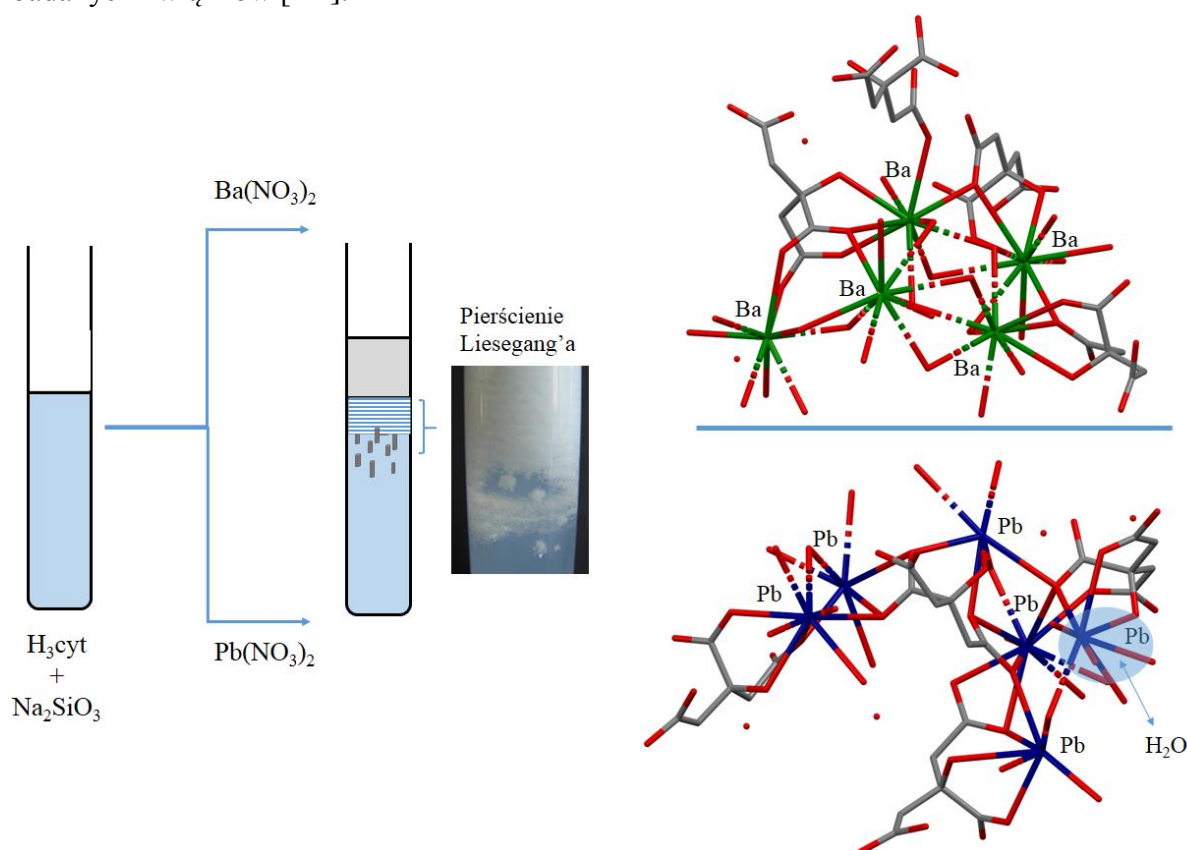
2.2. Szczegółowy opis

Synteza żelowa i struktura kompleksów Pb(II) i Ba(II) z kwasem cytrynowym – rentgenowska analiza strukturalna, spektroskopia ATR-IR oraz XPS [[H1](#)]

Kwas cytrynowy, oznaczany skrótem H₃cyt, należy do grupy hydrokys kwasów i zawiera w swojej cząsteczce jedną grupę hydroksylową (–OH) i trzy grupy karboksylowe (–COOH). Naturalnie występuje w owocach cytrusowych, a jego forma zjonizowana stanowi produkt przejściowy w cyklu Krebsa (zwanego też cyklem kwasu cytrynowego) będącego końcowym etapem metabolizmu aerobów.¹ Jest też szeroko stosowany w przemyśle i gospodarstwie domowym, gdzie wykorzystuje się go jako środek przeciwutleniający, aromatyzujący czy chelatujący.¹ Kwas cytrynowy i jego aniony, z punktu widzenia chemii koordynacyjnej, są elastycznymi wielokleszczowymi O-donorowymi ligandami organicznymi. Ligandy te były i są szeroko badane ze względu na ich znaczenie biologiczne i zdolność do tworzenia różnorodnych

¹ R. Reena et al., *Insight into citric acid: a versatile organic acid*, Fuel 327 (2022) 125181; <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2022.125181>

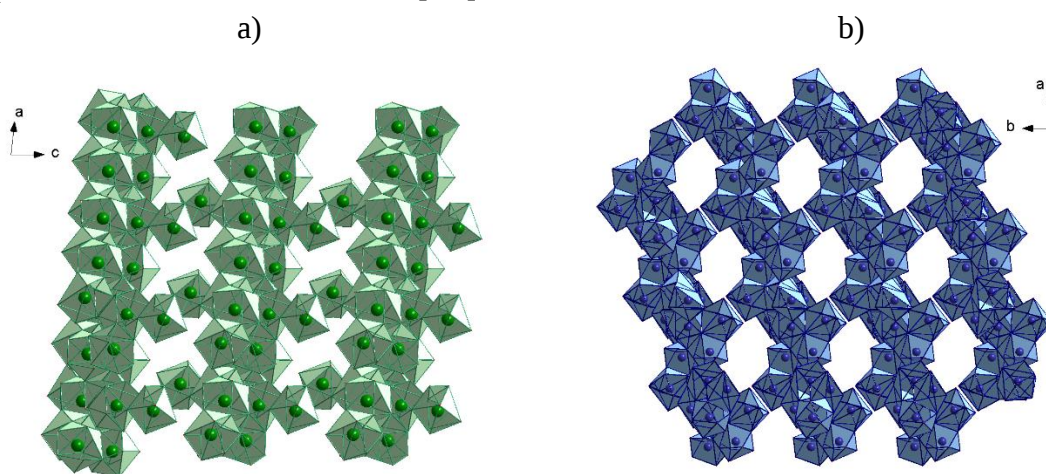
polimerów koordynacyjnych. W strukturalnej bazie danych CSD (ang. *Cambridge Structural Database*) można znaleźć ponad 500 struktur kompleksów metali z kwasem cytrynowym.² Pomimo tak ogromnej ilości już wcześniej otrzymanych cytrynianów, w roku 2017 zsyntetyzowałam dwa nowe związki - cytrynian Ba(II) i Pb(II) [H1]. Kompleksy te otrzymałam stosując metodę żelową, a prezentowane w pracy H1 badania były poprzedzone licznymi testami, które pozwoliły mi dobrać odpowiednie warunki syntezy. Parametry determinujące pożądaną przebieg reakcji kompleksowania to temperatura oraz pH. Ideą przedstawionej w artykule H1 syntezy jest przygotowanie żelu poprzez zmieszanie wodnych roztworów metakrzemianu sodu i kwasu cytrynowego. W ten sposób otrzymujemy idealne środowisko do dyfuzji cząsteczek soli metalu wprowadzanych w postaci wodnych roztworów na powierzchnię żelu. Stosując tę metodę przeprowadziłam reakcję pomiędzy azotanem(V) baru(II) i azotanem(V) ołowiu(II) a kwasem cytrynowym (Rys. 1). Uzyskałam kryształy, które wstępnie przebadalam z wykorzystaniem rentgenowskiej spektroskopii fotoelektronów XPS. Na podstawie analizy widma szerokiego określiłam stechiometrię otrzymanych kompleksów i wykluczyłam obecność atomów sodu czy krzemu, mogących się wbudować w strukturę kompleksów w trakcie procesu krystalizacji. Interpretacja widm wysoko rozdzielczych XPS zmierzonych dla wyjściowego liganda i jego kompleksów, dla linii O 1s, wskazała znaczącą deprotonację kwasu cytrynowego, widoczną również na analizie porównawczej widm ATR-IR badanych związków [H1].



Rys. 1. Synteza cytrynianów Ba(II) i Pb(II) wraz ze strukturą otrzymanych kompleksów. W przypadku cytrynianu Pb(II) jeden z kationów występuje naprzemiennie z cząsteczką wody.

² C.R. Groom et al., *The Cambridge Structural Database*, Acta Cryst. B72 (2016) 171; <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>

Następnie przeprowadziłam dla otrzymanych związków rentgenowską analizę strukturalną, która wykazała powstanie hydratów o wzorach $\{[5\text{Ba}^{2+}(\text{cyt}^{3-})_2(\text{Hcyt}^{2-})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ i $\{[5,5\text{Pb}^{2+}(\text{cyt}^{3-})_3(\text{Hcyt}^{2-}) \cdot 5\text{H}_2\text{O}] \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}\}_n$. Struktura kompleksów została przedstawiona na [Rysunku 1](#). Oba związki krystalizują w trójskośnej grupie przestrzennej $P\bar{1}$ i wykazują trójwymiarową budowę z dwoma rodzajami anionów kwasu cytrynowego (dwu i trójkrotnie zdeprotonowanego). W części symetrycznie niezależnej obu kompleksów znajduje się 5 lub 6 kationów metalu. Odległości pomiędzy kationem metalu a atomami tlenu w pierwszej sferze koordynacyjnej zawierają się w przedziale od 2,673(5) do 3,121(4) Å dla kompleksu z Ba(II), a odległości Pb–O mieszczą się w zakresie 2,453(9)–2,927(9) Å. Liczba koordynacyjna Ba(II) waha się od 9 do 11, a w przypadku Pb(II) od 6 do 9. Wysokie liczby koordynacyjne sprawiają, że jeden z cytrynianów w każdym kompleksie łączy się odpowiednio z trzynastoma kationami ołowiu czy czternastoma kationami baru. Ta wysoka dentność ligandów, jak również silne oddziaływania O–H...O prowadzą do powstania stabilnych trójwymiarowych struktur ([Rys. 2](#)). Istotna różnica w budowie obu polimerów związana jest z różnym rozmieszczeniem atomów tlenu wokół kationów. Kationy Pb(II), w przeciwieństwie do Ba(II), wykazują wyraźną anizotropię w rozkładzie sąsiednich atomów tlenu z widoczną pustką po jednej stronie wielościanu koordynacyjnego PbO_{6-9} . Taka anizotropowa geometria koordynacyjna jest powszechna wśród kompleksów Pb(II) z ligandami O-donorowymi i jest związana z obecnością stereochemicznie aktywnej pary elektronów zlokalizowanej na kationie Pb(II), co zostało potwierdzone obliczeniami DFT [[H1](#)].



Rys. 2. Trójwymiarowa sieć sfer koordynacyjnych kationów: (a) Ba(II) i (b) Pb(II) w kryształach badanych cytrynianów.

Zmiany strukturalne zachodzące w kompleksach Cu(II), Co(II) i Ni(II) z pochodnymi kwasu fenoksyoctowego – dyfrakcja i absorpcja promieniowania rentgenowskiego, spektroskopia ATR-IR, UV-Vis, badania magnetyczne, obliczenia DFT [[H2](#), [H3](#), [H5](#)]

Kolejną grupą bioaktywnych ligandów organicznych, które stały się obiektem moich badań były herbicydy chlorofenoksyoctowe. Związki te są dostępne na rynku od lat 40-tych XX wieku i obecnie zaliczają się do grupy pestycydów masowo stosowanych na całym świecie. Tego typu związki są syntetycznymi auksynami wykorzystywanymi do zwalczania chwastów

dwuliściennych.³ Najbardziej znane herbicydy z tej grupy to kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy i kwas 4-chloro-2-metylofenoksyoctowy, oznaczane odpowiednio skrótami 2,4-D i MCPA. Oba związki są tylko nieznacznie toksyczne, a odnotowane przypadki zatrucia tymi herbicydami były głównie wynikiem ich przypadkowego spożycia.⁴ Zaobserwowano również, że nieprawidłowo użyte mogą podrażniać oczy, błony śluzowe oraz skórę. Zakres stosowania obu herbicydów jest podobny i mogą one być używane do ochrony zbóż, boisk sportowych czy pól golfowych. Związek MCPA został odkryty w Anglii, przez co jest bardziej popularny w Europie, natomiast herbicyd 2,4-D został po raz pierwszy zsyntetyzowany w Stanach Zjednoczonych i jest powszechnie stosowany w USA i Kanadzie.

Herbicydy chlorofenoksyoctowe są wprowadzane do środowiska w różnej postaci - jako wolne kwasy, sole alkaliczne, sole aminowe czy estry. Wszystkie te formy dysocjują w wodzie tworząc aniony kwasowe i pozostają w glebie około miesiąca. Za ich zanik odpowiedzialne są przede wszystkim drobnoustroje glebowe. Jednak zanim zostaną zdegradowane przez mikroorganizmy, mogą reagować z pierwiastkami obecnymi w glebie czy tkankach roślinnych. W roku 2017 udokumentowano badania prezentujące wychwytywanie i przenoszenie jonów metali, takich jak Cu(II), Co(II) i Ni(II) przez herbicydy fenoksyoctowe jak 2,4-D i MCPA.⁵ Istotnym więc stało się poznanie struktury tego typu połączeń, jak również ich właściwości biologicznych.

W przypadku połączeń Cu(II), Co(II) i Ni(II) z herbicydem MCPA rentgenowska analiza strukturalna została przeprowadzona jedynie dla kompleksów Cu(II) i Ni(II), przy czym wyznaczone struktury zawierają dodatkowy *N*-donorowy ligand, jak fenantrolina czy pochodne pirydyny.² Więcej danych strukturalnych można znaleźć w krystalograficznej bazie danych dla kompleksów Cu(II), Co(II) i Ni(II) z herbicydem 2,4-D. Poza dominującymi kompleksami mieszanymi z dodatkowym ligandem *N*-donorowym, można odnaleźć proste połączenia kationów metali wyłącznie z anionami fenoksyoctanowymi. Kompleks miedzi występuje zarówno jako związek monomeryczny jak i dimeryczny, a kompleks kobaltu ma strukturę monomeru oraz polimeru. To zróżnicowanie strukturalne spowodowane jest użyciem różnych odczynników w trakcie syntezy, przede wszystkim zastosowanego rozpuszczalnika. Dodatkowo, w trakcie moich wcześniejszych badań nad rozprawą doktorską zauważyłam, iż struktura cząsteczki kompleksu w trakcie procesu rekrytalizacji ulega modyfikacji. Często też użyty rozpuszczalnik wbudowuje się w sferę koordynacyjną kationu metalu.

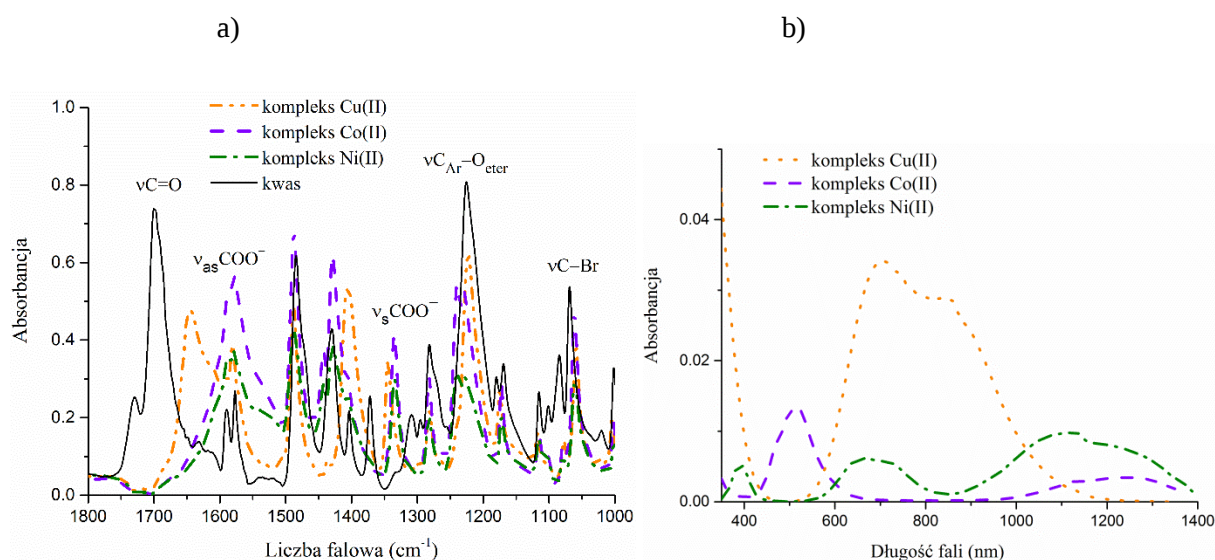
Postanowiłam sprawdzić, czy cząsteczki kompleksów będące produktem reakcji kompleksowania kwasów fenoksyoctowych będą miały tę samą budowę co struktura związku wyznaczona za pomocą dyfrakcji na monokryształach uzyskanych w wyniku procesu rekrytalizacji. W tym celu przebadalam kompleksy Cu(II), Co(II) i Ni(II) z kwasem 4-bromofenoksyoctowym [H2]. Na podstawie wyników analizy elementarnej, termicznej oraz pomiarów z wykorzystaniem fluorescencji rentgenowskiej ustaliłam stechiometrię związków. We wszystkich przypadkach na jeden kation metalu przypadały dwa aniony kwasu

³ R. Krieger, Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition), 2010.

⁴ M.E. Peterson, P.A. Talcot, Small Animal Toxicology, 2013.

⁵ E. Skiba et al., *Influence of 2,4-D and MCPA herbicides on uptake and translocation of heavy metals in wheat (Triticum aestivum L.)*, Environ. Pollut. 220 (2017) 882; <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.072>

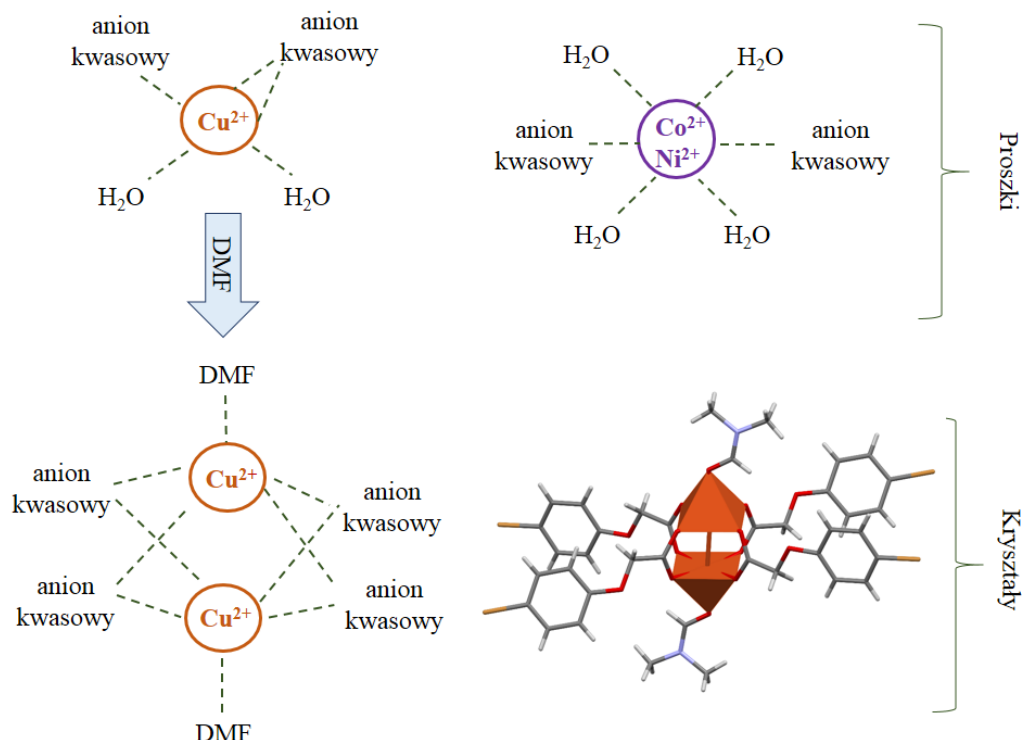
4-bromofenoksyoctowego oraz cztery (kompleksy kobaltu i niklu) bądź dwie (kompleks z miedzią) cząsteczki wody. Obecność wody potwierdziłam poprzez analizę widm ATR-IR. Dodatkowo zaobserwowałam deprotonację grupy -COOH oraz wykluczyłam koordynację poprzez eterowy atom O czy atom Br (Rys. 3a). Analiza widm UV-Vis (Rys. 3b) i pomiarów magnetycznych pozwoliły mi stwierdzić, iż (i) jon metalu w kompleksach jest na +2 stopniu utlenienia, (ii) kompleksy Co(II) i Ni(II) mają geometrię oktaedryczną, (iii) geometria kompleksu Cu(II) ma niską symetrię oraz (iv) badane związki to kompleksy jednordzeniowe. Na podstawie danych eksperymentalnych zaproponowałam modele strukturalne kompleksów, które zostały następnie zoptymalizowane za pomocą obliczeń z użyciem teorii funkcjonału gęstości. Równoległe przeprowadziłam eksperymenty na stacji XAFS na synchrotronie Elletra w Trieście. Obliczone modele strukturalne posłużyły jako modele startowe do analizy EXAFS, która dała informacje o liczbie i rodzaju atomów otaczających badany kation metalu, oraz odległościach pomiędzy centrum metalicznym a koordynującymi atomami. Na podstawie tych informacji wyznaczyłam strukturę cząsteczek badanych kompleksów [H2].



Rys. 3. Widma (a) ATR-IR dla kwasu 4-bromofenoksyoctowego i jego kompleksów oraz (b) UV-Vis dla kompleksów z kwasem 4-bromofenoksyoctowym.

W przypadku kompleksów Co(II) i Ni(II) zidentyfikowałam dwie monodentnie koordynujące grupy karboksylanowe i cztery cząsteczki wody ułożone oktaedrycznie wokół kationu metalu, natomiast w przypadku kompleksu z Cu(II) w pierwszej sferze koordynacyjnej znalazły się trzy atomy O, od dwóch grup karboksylanowych (monodentnej i bidentnej) oraz dwie cząsteczki wody (Rys. 4, proszki). Równoległe analizowałam dane uzyskane z dyfrakcji promieni rentgenowskich na monokryształ kompleksu Cu(II) uzyskanego w wyniku rekrystalizacji z *N,N*-dimetyloformamidu (DMF). Przeprowadzona przeze mnie analiza wykazała tworzenie się kompleksu dwurdzeniowego, w którym kationy Cu(II) połączone są przez mostkujące grupy karboksylanowe (Rys. 4, kryształy). Wokół obu kationów tworzy się piramida tetragonalna, której wierzchołek buduje atom O cząsteczki rozpuszczalnika, natomiast podstawa tworzona jest przez cztery atomy O czterech anionów kwasu 4-bromofenoksyoctowego. Reasumując,

kompleks z miedzią będący produktem reakcji kompleksowania jest jednordzeniowy, a w wyniku procesu rekrystalizacji staje się dwurdzeniowy, i dodatkowo wbudowuje cząsteczki rozpuszczalnika w swoją strukturę.



Rys. 4. Schemat pokazujący wyznaczone struktury cząsteczek dla kompleksów Cu(II), Co(II) i Ni(II) z kwasem 4-bromofenoksyoctowym dla próbek w formie proszkowej (góra, proszki) oraz strukturę cząsteczki kompleksu Cu(II) uzyskaną z rentgenowskiej analizy strukturalnej po rekrystalizacji kompleksu z dimetyloformamidu, DMF (dół, kryształy).

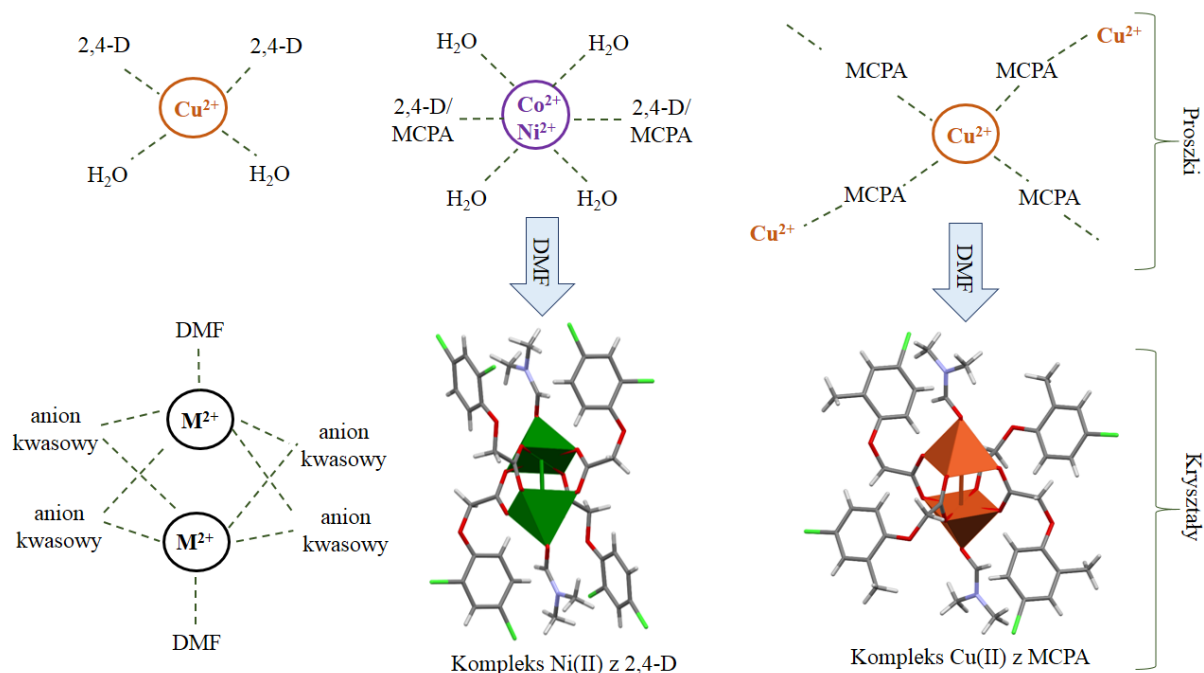
W związku z opisanymi zmianami strukturalnymi zachodzącymi dla reprezentatywnego kompleksu 4-bromofenoksyoctanowego z Cu(II), postanowiłam scharakteryzować strukturalnie kompleksy Cu(II), Co(II) i Ni(II) z dwoma popularnymi herbicydami, 2,4-D oraz MCPA. Zaplanowane przeze mnie badania zrealizowałam i opublikowałam w dwóch kolejnych artykułach [H3](#) i [H5](#). Związki zostały otrzymane w postaci mikrokryształicznych proszków. W celu opisanie struktury cząsteczek tych związków w formie proszkowej, będących bezpośrednim produktem reakcji kompleksowania, korelowałam wyniki pozyskane z technik laboratoryjnych, jak również metod synchrotronowych. Pomiary dla kompleksów z herbicydem 2,4-D zostały przeprowadzone na stacji XAFS w szwedzkim ośrodku synchrotronowym MAX-lab, a dla kompleksów z kwasem MCPA na włoskim synchrotronie Elettra.

Wstępna charakterystyka strukturalna wskazała na tworzenie się kompleksów, w których na jeden kation metalu przypadają dwa aniony kwasowe. Pięć kompleksów to hydraty: Co(2,4-D)₂·6H₂O, [Co(MCPA)₂(H₂O)₄]·H₂O; Ni(2,4-D)₂·4H₂O; [Ni(MCPA)₂(H₂O)₄]·H₂O, Cu(2,4-D)₂·4H₂O, a jeden kompleks jest bezwodnym polimerem: [Cu(MCPA)₂]_n. Poprzez analizę porównawczą widm ATR-IR herbicydów i ich kompleksów z metalami [[H3](#), [H5](#)]

wykazałam deprotonację grupy karboksylowej wyjściowych herbicydów fenoksyoctowych. Dodatkowo stwierdziłam, iż położenia i kształty pasm odpowiadających drganiom asymetrycznym grupy karboksylanowej na widmach kompleksów z Cu(II) są inne niż na widmach hydratów Co(II) czy Ni(II), co wskazało na inną geometrię kompleksów miedzi od pozostałych połączeń oraz zbliżoną stereochemię związków z kobaltem i niklem. Ponadto, wykazałam, że zarówno eterowy atom O jak i atom Cl nie wchodzi w sferę koordynacyjną jonu centralnego. Poprzez analizę widm UV-Vis oraz jakościową analizę XANES stwierdziłam, iż wszystkie kationy metali w rozpatrywanych kompleksach obu herbicydów są na +2 stopniu utlenienia [H3, H5]. Dodatkowo przeprowadzona przeze mnie szczegółowa analiza przejść elektronowych w cząsteczkach kompleksów w połączeniu z badaniami magnetycznymi pozwoliła ustalić, iż połączenia herbicydów z kationami Co(II) i Ni(II) to wysokospinowe kompleksy o geometrii oktaedrycznej, natomiast kompleksy Cu(II) z 2,4-D i MCPA charakteryzują się koordynacją zdeformowanego płaskiego kwadratu [H3, H5].

Na podstawie danych eksperymentalnych zaproponowałam modele strukturalne kompleksów, które zostały wstępnie zoptymalizowane za pomocą metod DFT i zweryfikowane poprzez analizę EXAFS. Modele dla najlepszego dopasowania zostały użyte do wygenerowania teoretycznego widma XANES. Ostatnim etapem było zestawienie policzonego widma z eksperymentalnym widmem XANES w celu końcowej weryfikacji zaproponowanego modelu. W ten sposób wyznaczyłam strukturę cząsteczek badanych kompleksów. I tak, w przypadku wszystkich kompleksów z herbicydem 2,4-D oraz połączeń kobaltu i niklu z herbicydem MCPA, do kationu metalu koordynują monodentnie dwie grupy karboksylanowe (COO^-), a sfera koordynacyjna uzupełniana jest przez cząsteczki wody: cztery dla kompleksów niklu i kobaltu oraz dwie dla kompleksu miedzi z kwasem 2,4-D (Rys. 5, proszki). Dla bezwodnego polimeru $[\text{Cu}(\text{MCPA})_2]_n$, sfera koordynacyjna tworzona jest przez cztery atomy O czterech mostkujących grup karboksylanowych (Rys. 5, proszki). Przestrzenne ułożenie ligandów wymusza geometrię oktaedryczną dla połączeń herbicydów z Co(II) i Ni(II), a dla kompleksów z Cu(II) geometrię zdeformowanego płaskiego kwadratu.

Budowa cząsteczek, określona dla kompleksów będących w formie proszku, została następnie zestawiona z geometrią cząsteczek wyznaczoną z zastosowaniem dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego dla dwóch reprezentatywnych związków, mianowicie kompleksów Ni(II) z herbicydem 2,4-D i Cu(II) z kwasem MCPA. Monokryształy zostały pozyskane poprzez rekrytalizację z *N,N*-dimetyloformamidu. W części symetrycznie niezależnej obu kompleksów znajduje się jeden kation metalu, dwie zdeprotonowane cząsteczki kwasu oraz cząsteczka rozpuszczalnika użytego w procesie rekrytalizacji. Zarówno wokół kationów Ni(II) jak i Cu(II) tworzy się piramida tetragonalna. Jej wierzchołek buduje atom tlenu cząsteczki rozpuszczalnika, a podstawa tworzona jest przez cztery atomy tlenu czterech anionów odpowiednich herbicydów. Aniony koordynują poprzez grupę karboksylanową, która łączy mostkując dwa sąsiednie wielościany koordynacyjne, powodując utworzenie kompleksów dwurdzeniowych (Rys. 5, kryształy). Odległości Ni/Cu–O mieszczą się w przedziale od 1.95 do 2.12 Å. Najdalej od centrum metalicznego znajdują się atomy tlenu cząsteczek rozpuszczalnika. Odległości międzymetaliczne Cu–Cu i Ni–Ni wynoszą 2.65 Å. Wielkości te są typowe dla innych kompleksów dwurdzeniowych. Struktura obu kryształów stabilizowana jest przez słabe oddziaływania C–H...O i C–H...Cl odpowiedzialne za powstanie trójwymiarowej sieci.



Rys. 5. Schemat prezentujący struktury cząsteczek kompleksów Cu(II), Co(II) i Ni(II) z herbicydami 2,4-D i MCPA wyznaczone dla próbek w formie proszkowej (góra) oraz struktury cząsteczek reprezentatywnych kompleksów z rentgenowskiej analizy strukturalnej, przeprowadzonej po rekrystalizacji związków z dimetyloformamidem, DMF (dół).

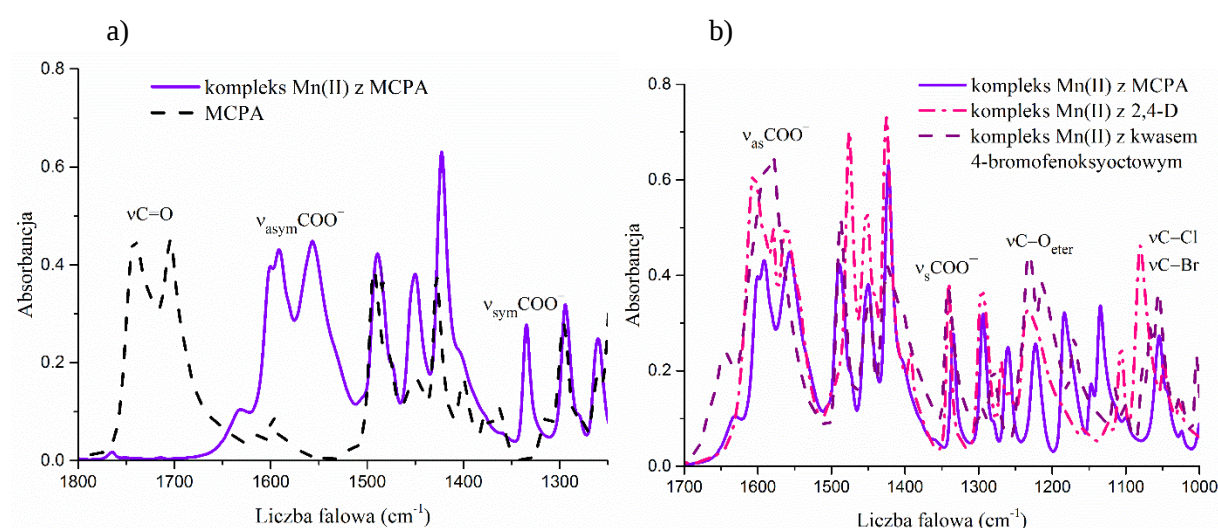
Reasumując, wykazałam na przykładzie reprezentatywnego kompleksu Ni(II) z herbicydem 2,4-D, że monomeryczny kompleks w wyniku procesu rekrystalizacji przyjmuje strukturę dimeryczną z wbudowanymi cząsteczkami rozpuszczalnika użytego do krystalizacji. Dodatkowo geometria wokół kationu metalu zmienia się z oktaedrycznej w piramidę tetragonalną. W przypadku kompleksu o strukturze polimeru $[\text{Cu}(\text{MCPA})_2]_n$ i geometrii płaskiego kwadratu proces rekrystalizacji spowodował powstanie dimeru o analogicznej budowie jak w przypadku kompleksu z Ni(II). Dzięki tym badaniom potwierdziłam, iż proces rekrystalizacji modyfikuje sferę koordynacyjną kompleksu i w celu poprawnego wyznaczenia struktury badanego związku należy zastosować szereg metod badawczych bazujących na analizie elementarnej i termicznej, badaniach magnetycznych oraz spektroskopii ATR-IR i UV-Vis. Nieocenioną rolę odgrywają tutaj badania z zastosowaniem absorpcyjnej spektroskopii rentgenowskiej (EXAFS, XANES), które korelowane z obliczeniami DFT pozwalają na wyznaczenie struktury cząsteczek dla związków badanych w postaci mikrokryształicznych proszków.

Równolegle z badaniami strukturalnymi przeprowadzono na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym badania aktywności biologicznej połączeń obu herbicydów (2,4-D i MCPA) z Cu(II), Co(II) i Ni(II) [H5]. Zarówno wyjściowe herbicydy, jak ich kompleksy z jonami metali wykazały niski potencjał cytotoksyczności wobec fibroblastów płuc chomika chińskiego (V79) i ludzkich nieśmiertelnych komórek keratynocytów (HaCaT). Wartość stężenia hamującego, przy której przeżywalność komórek zostaje zahamowana w 50%, IC_{50}

(ang. *Inhibitory Concentration*), mieściła się w zakresie od 65 do >200 μM . Te wartości świadczą o braku cytotoksyczności wobec badanych komórek. Korelując wyniki analizy strukturalnej z aktywnością kompleksów można stwierdzić, iż struktura liganda fenoksyoctanowego, rodzaj kationu metalu czy wielościan koordynacyjny nie mają wpływu na działanie cytotoksyczne kompleksów.

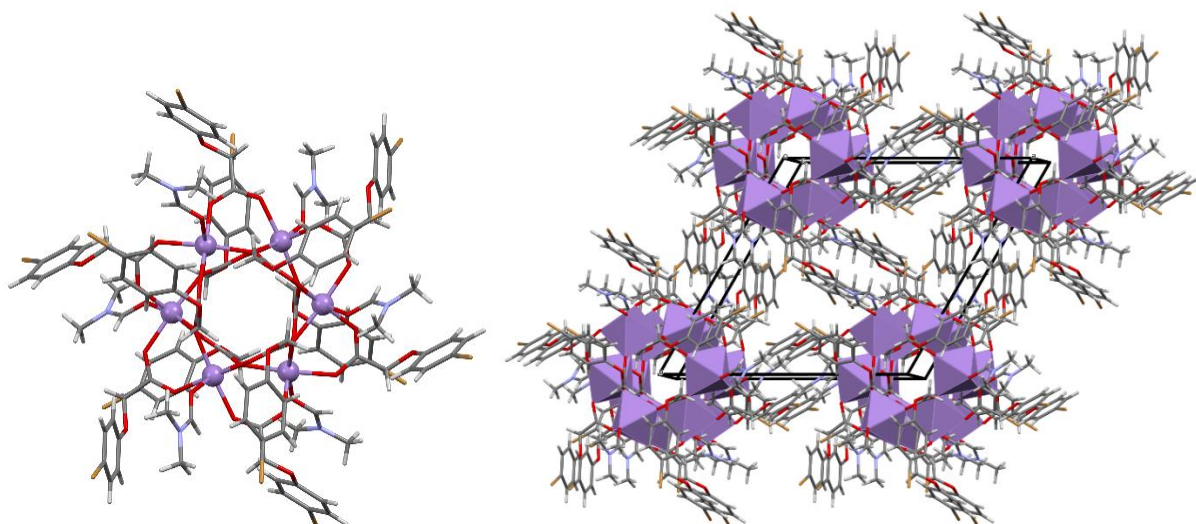
Charakterystyka strukturalna kompleksów Mn(II) z kwasami fenoksyoctanowymi – dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego, spektroskopia ATR-IR, badania magnetyczne [H8]

Mając na uwadze fakt, iż dwuwartościowy mangan obecny w glebie i tkankach roślinnych, może wchodzić w interakcje z anionami kwasów fenoksyoctanowych jak MCPA czy 2,4-D tworząc z nimi trwałe połączenia⁵, postanowiłam poszerzyć moje badania o ten pierwiastek. Do badań włączyłam kompleksy manganu z kwasem 4-bromofenoksyoctowym, MCPA oraz 2,4-D. Związki koordynacyjne zostały otrzymane analogicznie jak w przypadku fenoksyoctanów Cu(II), Co(II) i Ni(II). Końcowy produkt reakcji kompleksowania był w postaci mikrokryształicznego proszku. Badania z zastosowaniem analizy elementarnej, fluorescencyjnej analizy rentgenowskiej oraz analizy termicznej pozwoliły mi stwierdzić, iż na jeden kation metalu przypadają dwa aniony kwasowe, a wszystkie otrzymane związki są hydratami. Poprzez analizę widm w podczerwieni wykazałam (i) deprotonację kwasów (Rys. 6a), (ii) podobne wiązanie anionów fenoksyoctanowych z kationem metalu w obrębie badanej grupy kompleksów (Rys. 6b), (iii) podobne wiązanie ligandów do kationu Mn(II) jak do kationów Co(II) i Ni(II) w prezentowanych wcześniej analogicznych oktaedrycznych kompleksach [H2, H3, H5], oraz wykluczyłam (iv) koordynowanie liganda poprzez eterowy atom O i atom fluorowca.



Rys. 6. Widma ATR-IR (a) herbicydu MCPA i jego kompleksu z Mn(II) w zakresie 1800–1200 cm^{-1} oraz (b) wszystkich analizowanych kompleksów Mn(II) w zakresie 1700–1000 cm^{-1} .

Zmierzone wartości podatności magnetycznej kompleksów potwierdziły, iż badane związki mają geometrię oktaedryczną [H8]. Wielościann koordynacyjny wokół kationów Mn(II) budowany jest przez atomy tlenu grupy karboksylanowej i cząsteczki wody. Wykazałam, iż sferę koordynacyjną Mn(II) można przeorganizować. Kompleks z kwasem 4-bromofenoksyoctowym, charakteryzujący się najslabszym wiązaniem cząsteczek wody, poddany działaniu dimetyloformamidu (DMF), odłączał cząsteczki wody, przyłączając cząsteczki DMF. Rentgenowska analiza strukturalna wykazała, iż część symetrycznie niezależna nowego związku składa się jednego kationu metalu, jednej cząsteczki DMF i dwóch zdeprotonowanych anionów kwasowych. Fragment ten przekształcony względem osi trójkrotnej inwersyjnej, tworzy cykliczną zamkniętą jednostkę heksameryczną zaprezentowaną na Rysunku 7a. W jednostce tej odległości Mn...Mn wynoszą 3,677(6) Å, a odległości Mn–O są w zakresie od 2,141(2) do 2,223(2) Å. W sieci krystalicznej sześciordzeniowe jednostki koordynacyjne zostały ułożone w kolumny wzdłuż osi krystalograficznej *c* (Rys. 7b). Ze względu na hydrofobową zewnętrzną warstwę kompleksu, pomiędzy cząsteczkami występują jedynie słabe oddziaływania międzycząsteczkowe C–H...O, C–H...Br oraz Br...Br.



Rys. 7. Kompleks Mn(II) z kwasem 4-bromofenoksyoctowym: a) struktura cząsteczki, (b) upakowanie w kryształ.

Powstały kompleks jest unikatowy, ponieważ zawiera Mn tylko na +2 stopniu utlenienia. Analogiczne wielopierścieniowe klastry karboksylanów manganu zawierają kationy manganu jednocześnie na dwóch stopniach utlenienia: +2 i +3.⁶

Dodatkowo, kompleksy Mn(II) z kwasami: 4-bromofenoksyoctowym, MCPA oraz 2,4-D zostały przebadane na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, pod kątem aktywności cytotoksycznej. Badania przeprowadzono dla fibroblastów płuc chomika chińskiego (V79) i ludzkich nieśmiertelnych komórek keratynocytów (HaCaT). Wyniki pokazały brak cytotoksyczności wobec badanych komórek organizmów żywych.

⁶ M. Darii et al., *Incorporation of Hexanuclear Mn(II, III) Carboxylate Clusters with a Mn₆O₂ Core in Polymeric Structures, Crystals* 8 (2018) 100; <https://doi.org/10.3390/cryst8020100>

Synteza, charakterystyka strukturalna kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika – spektroskopia ATR-IR, UV-Vis, EPR, EXAFS, XANES, obliczenia DFT [H4, H6, H7, H9]

Równolegle z pracami badawczymi dotyczącymi cytrynianów i fenoksyoctanów, prowadziłam badania obejmujące syntezę i analizę strukturalną kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika. Pochodne tiomocznika, zawierające ugrupowanie $\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}$, wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, w tym właściwości przeciwbakteryjne⁷, przeciwwirusowe⁸ czy przeciwnowotworowe⁹, a układ tiomocznika znajduje się w kilku obecnie stosowanych lekach.¹⁰ Ponadto związki te mogą pełnić funkcję ligandów organicznych, gdyż są zdolne do koordynowania do centrów metalicznych. Ich cząsteczki zawierają atomy siarki i azotu, które w różnorodny sposób mogą wiązać się z metalem. Dotychczas bardzo szczegółowo przebadano kompleksy z tiosemikarbazonami zawierającymi fragment $\text{C}=\text{N}-\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}$. Pochodne te tworzą trwałe połączenia z jonami metali i mogą łatwo przeniknąć przez błony komórkowe. Ich kompleksy z miedzią wykazują właściwości przeciwdrobnoustrojowe, przeciwmalaryczne i przeciwnowotworowe.¹¹ Charakteryzują się też zróżnicowaną budową – ich kompleksy z Cu mogą mieć geometrię płaskiego kwadratu, tetraedryczną czy oktaedryczną.¹² Pomimo tego faktu uzyskano niewiele bioaktywnych połączeń miedzi z pochodnymi tiomocznika. W momencie kiedy rozpocząłam pracę w Instytucie Fizyki PAN, w literaturze można było odnaleźć informacje dotyczące serii kompleksów Cu(II) na bazie cynamoilu tiomocznika posiadających aktywność przeciwbakteryjną¹³, czy dipodstawionych cyklicznych pochodnych tiomocznika kompleksowanych Cu, Ag, Au, mających aktywność cytotoksyczną w stosunku do komórek nowotworowych.¹⁴ Autorzy tej drugiej pracy sugerowali, iż poprzez różnicowanie ligandów na bazie tiomocznika i ich koordynowanie do metali o konfiguracji d^{10} można poszukiwać kompleksów stanowiących nową klasę leków nieorganicznych. Mając to na uwadze, i widząc ciągle rosnące zagrożenie chorobami cywilizacyjnymi, postanowiłam zaprojektować i zsyntetyzować kompleksy miedzi na bazie pochodnych tiomocznika, w celu otrzymania

⁷ S. Y. Abbas et al., *Thiourea derivatives incorporating a hippuric acid moiety: Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities*, Eur. J. Med. Chem. 64 (2013) 111, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.002>

⁸ I. Kucukguzel et al., *Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents*, Eur. J. Med. Chem. 43 (2008) 381, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.04.010>

⁹ Zhong-Hua Li et al., *Design, synthesis and preliminary biological evaluation of new [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine/thiourea hybrids as antiproliferative agents*, Eur. J. Med. Chem. 139 (2017) 741, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.042>

¹⁰ R. Ronchetti et al., *Recent advances in urea- and thiourea-containing compounds: Focus on innovative approaches in medicinal chemistry and organic synthesis*, RSC Med. Chem. 12 (2021) 1046; <https://doi.org/10.1039/D1MD00058F>

¹¹ C. Duncan and A.R. White, *Copper complexes as therapeutic agents*, Metallomics 4 (2012) 127; <https://doi.org/10.1039/c2mt00174h>

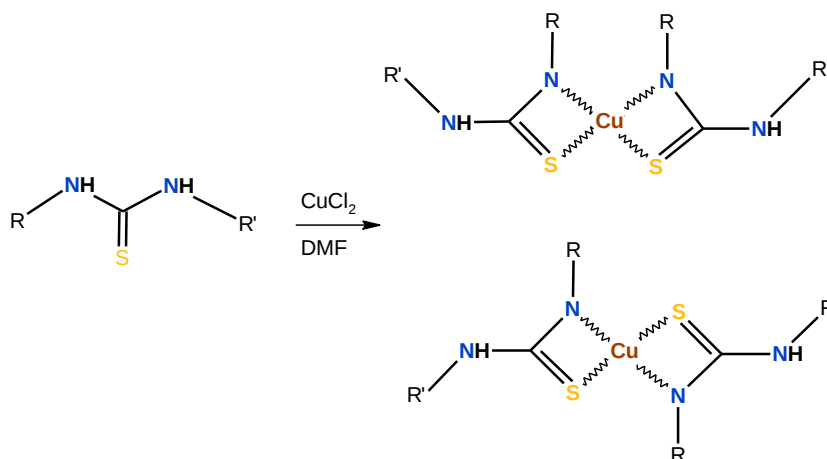
¹² T.S. Lobana et al., *Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—an overview*, Coord. Chem. Rev. 253 (2009) 977; <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.07.004>

¹³ M.M. Shoukry et al., *Metal Chelates of Cinnamoylthioureas*, Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem. 19 (1989) 749; <https://doi.org/10.1080/00945718908048109>

¹⁴ K. Yan et al., *Gold(I) complex of N,N'-disubstituted cyclic thiourea with in vitro and in vivo anticancer properties—potent tight-binding inhibition of thioredoxin reductase*, Chem Commun. 46 (2010) 7691; <https://doi.org/10.1039/C0CC01058H>

nowych, tanich, nietoksycznych związków o właściwościach przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych.

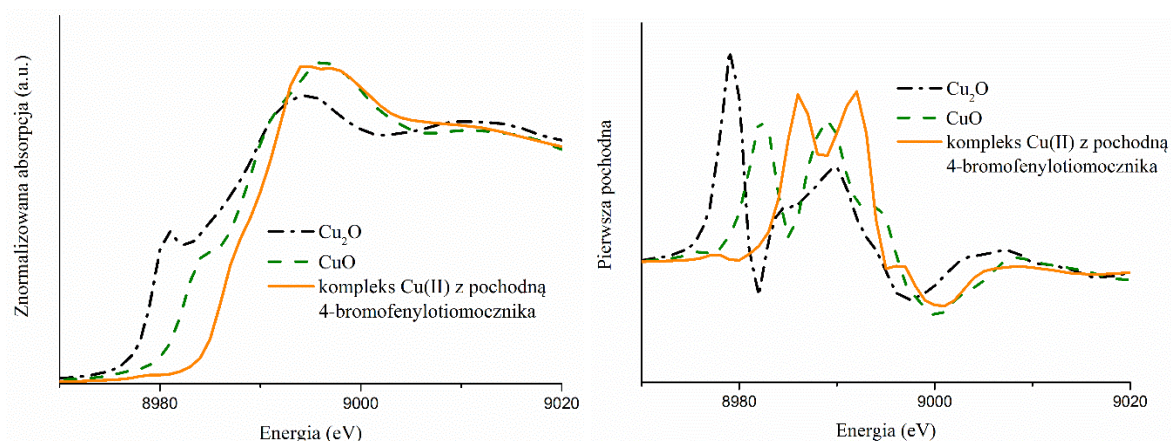
W roku 2017 ukazał się artykuł [H4](#), w którym prezentuje opracowaną przeze mnie syntezę kompleksów miedzi(II) z pochodnymi tiomocznika ([Rys. 8](#)). Do przeprowadzenia syntezy stosowałam 1,3-dipodstawione pochodne tiomocznika zawierające różne fragmenty fluorowcofenylowe. Różnicowanie podstawników przy układzie tiomocznikowym jak również wprowadzenie atomów fluorowca stwarzało mi możliwość oceny wpływu podstawnika heterocyklicznego na aktywność biologiczną danego kompleksu, jak również pozyskanie związków koordynacyjnych o różnych właściwościach biologicznych. Na drodze prezentowanej syntezy ([Rys. 8](#)), prowadzonej w temperaturze pokojowej, otrzymałam 25 kompleksów. Związki te zostały scharakteryzowane w czterech artykułach wchodzących w skład mojego osiągnięcia naukowego: [H4](#), [H6](#), [H7](#), [H9](#). Wśród otrzymanych kompleksów można wyróżnić trzy serie różniące się podstawieniami przy ugrupowaniu tiomocznikowym, mianowicie (i) kompleksy z cyklicznym imidem oraz podstawnikiem bromofenyłowym [[H4](#), [H6](#)], (ii) kompleksy z pierścieniem 4-chloro-3-nitrofenyłowym [[H7](#)] oraz (iii) pochodne 3-(trifluorometylo)fenylotiomocznika [[H9](#)].



Rys. 8. Synteza kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika, gdzie R i R' oznaczają podstawniki pierścieniowe.

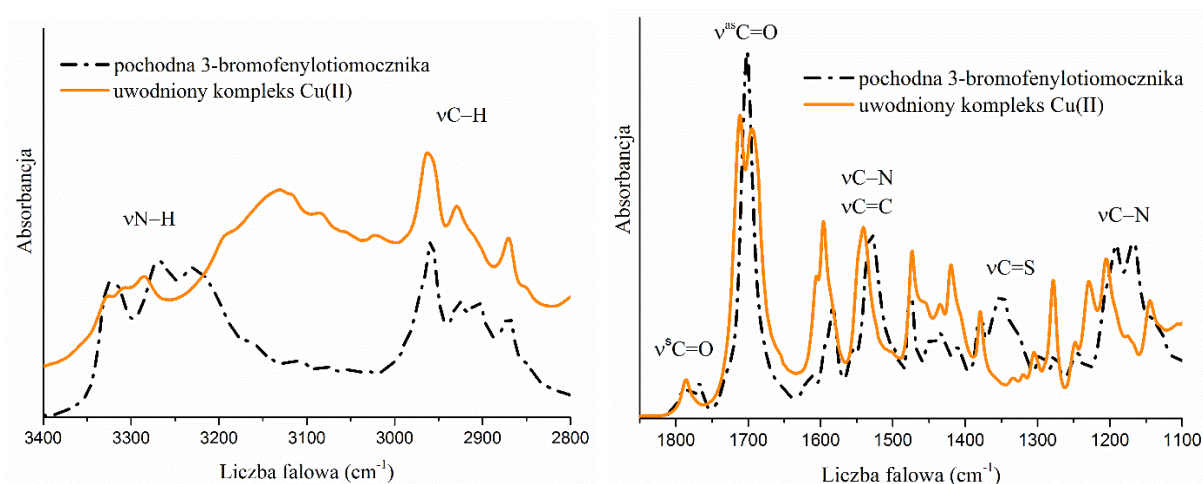
Związki kompleksowe uzyskałam w formie proszku. Pomimo podjętych prób z zastosowaniem różnych rozpuszczalników i warunków krystalizacji nie udało się uzyskać monokryształu do badań dyfrakcyjnych. Podobnie jak w przypadku kompleksów metali z pochodnymi kwasu fenoksyoctowego zastosowałam szereg technik eksperymentalnych w celu opisanie struktury cząsteczek otrzymywanych związków. Były to analiza elementarna oraz spektroskopia ATR-IR, UV-Vis, EPR oraz XAFS. Badania z wykorzystaniem absorpcji promieniowania synchrotronowego przeprowadzono na synchrotronie Elettra we Włoszech.

Na podstawie wyników analizy elementarnej oraz interpretacji widm ATR-IR otrzymanych kompleksów stwierdziłam, iż na jeden kation metalu przypadają dwa aniony tiomocznikowe, a otrzymane związki w większości stanowią hydraty. Analiza widm EPR, UV-Vis [[H4](#), [H6](#), [H7](#), [H9](#)] oraz jakościowa analiza XANES ([Rys. 9](#)) potwierdziły, iż otrzymane związki to kompleksy Cu na +2 stopniu utlenienia.



Rys. 9. Widma XANES dla dwóch referencyjnych tlenków i reprezentatywnego kompleksu Cu(II) z pochodną 4-bromofenyliotiomocznika [H4].

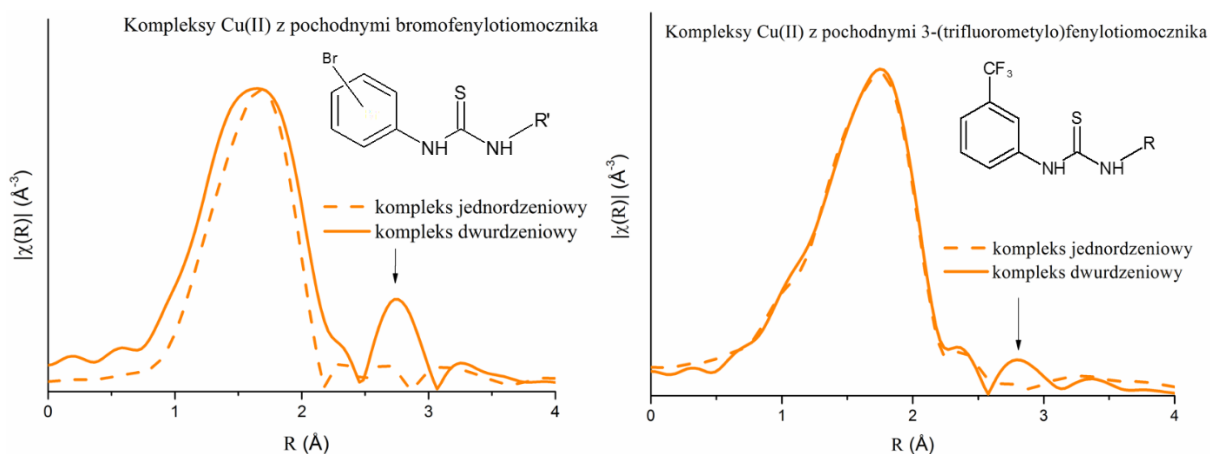
Badania z zastosowaniem spektroskopii w podczerwieni pozwoliły mi zidentyfikować atomy koordynujące do kationu metalu. Kompleksy prezentowane w artykułach: [H4](#), [H6](#), [H7](#) zawierają pochodne tiomocznika będące potencjalnymi ligandami *N,S,O*-donorowymi, a związki przedstawione w artykule [H9](#) to ligandy *N,S*-donorowe. W interakcję z jonem metalu mogą też wchodzić atomy fluorowca obecne w strukturze cząsteczek w każdej z prezentowanych serii. Poprzez analizę obecności, kształtu i położenia pasm odpowiadających drganiom oscylacyjnym ugrupowań obecnych w cząsteczkach wyjściowych ligandów i ich kompleksów ([Rys. 10](#)) wskazałam, iż do kationu metalu koordynuje atom siarki i azotu ugrupowania tiomocznikowego. Ponadto wykluczyłam obecność atomu tlenu i fluorowca w pierwszej sferze koordynacyjnej Cu(II).



Rys. 10. Przypisanie pasm na widmach ATR-IR w zakresach a) 3400–2800 cm^{-1} oraz (b) 1850–1100 cm^{-1} dla reprezentatywnego kompleksu i wyjściowego liganda z cyklicznym pierścieniem imidowym wysyconym podstawnikami metylowymi [H6].

Analiza widm EXAFS wskazała, iż do centrum metalicznego koordynują dwa atomy S i dwa atomy N. Atom azotu oddalony jest od Cu(II) średnio o 2 Å, a odległości Cu–S mieszczą się

w przedziale 2.2–2.3 Å. Na widmach EXAFS wybranych związków w obrębie poszczególnych serii kompleksów można było zaobserwować dodatkowy pik, sugerujący obecność kolejnego kationu miedzi nieco poniżej 3 Å (Rys. 11). Przeprowadzona analiza EXAFS potwierdziła obecność oddziaływań Cu...Cu dla tych kompleksów, jak również wykazała obecność dodatkowych atomów C, N czy S w strefie koordynacyjnej analizowanego kationu.



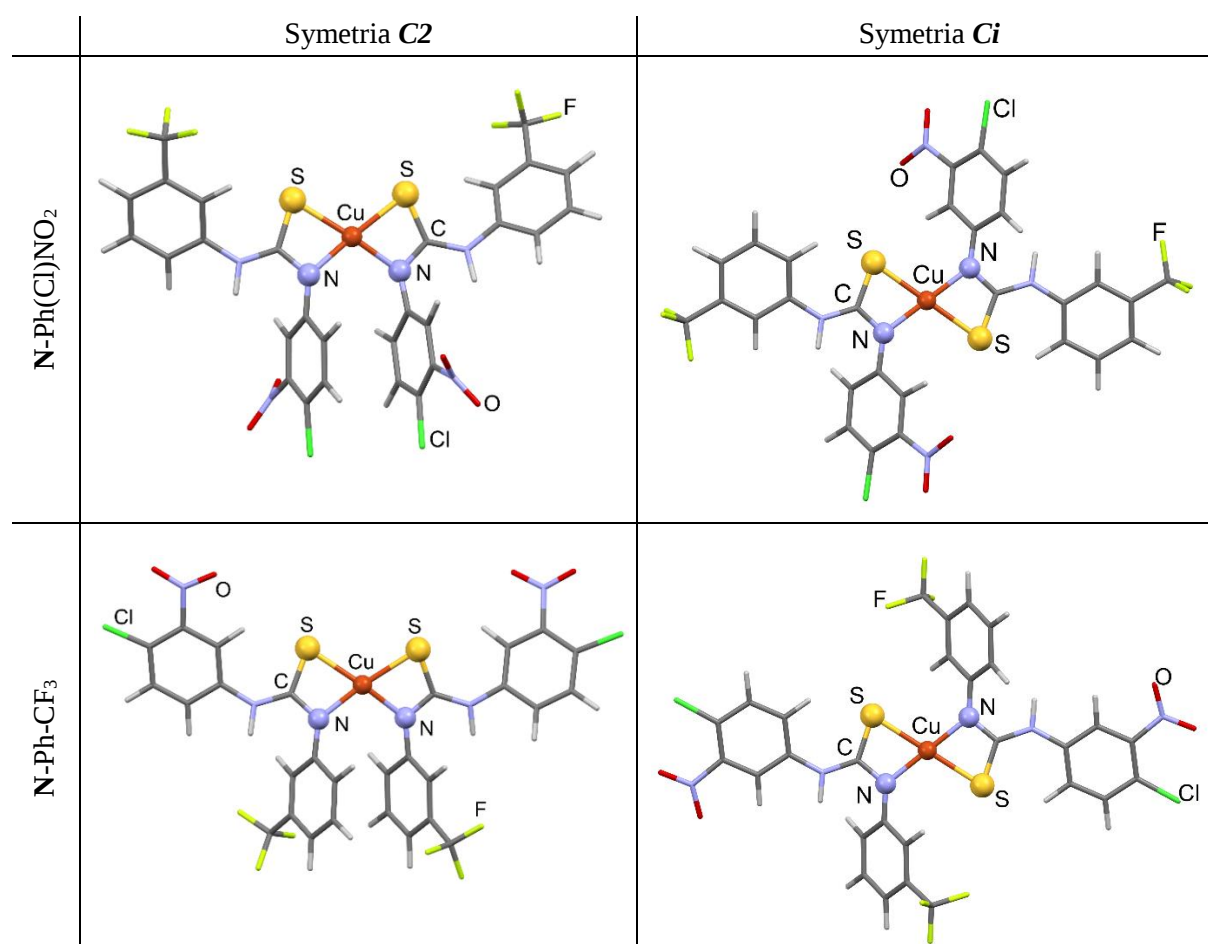
Rys. 11. Eksperymentalne funkcje rozkładu radialnego atomów wokół kationu Cu(II) dla dwóch reprezentatywnych kompleksów z a) pochodnymi bromofenylotiomocznika [H4] oraz b) pochodnymi 3-(trifluorometylo)fenylotiomocznika [H9].

Na podstawie wniosków wyciągniętych z pozyskanych danych eksperymentalnych zaproponowałam modele strukturalne badanych kompleksów: jednordzeniowe oraz dwurdzeniowe, które zostały zoptymalizowane za pomocą metod obliczeniowych DFT i sprawdzone poprzez ponowną analizę EXAFS. Wyznaczona struktura otrzymywanych związków koordynacyjnych została zaprezentowana na schemacie syntezy. Jak widać na Rysunkach 8 i 12, niezależnie od symetrii związku, cząsteczka kompleksu składa się z dwóch cząsteczek wyjściowych ligandów chelatujących do jednego kationu miedzi(II). Chelatacja do jonu odbywa się poprzez tiokarbonylowy atom S i zdeprotonowany atom N układu tiomocznikowego. Ta bidentna koordynacja sprawia, iż jon Cu(II) wchodzi w skład dwóch czteroczłonowych pierścieni Cu-S-C-N. Tego typu pierścienie są rzadko spotykane w przypadku kompleksów miedzi. Jedynie D.P. Singh¹⁵ w roku 2014 przedstawił strukturę krystaliczną kompleksu z kationem Cu(II), będącym częścią czteroczłonowego pierścienia, chelatowanym przez ligandy tiomocznikowe w sposób *trans*. Dopiero w roku 2022 ukazała się inna praca¹⁶ prezentująca dwie odmiany polimorficzne kompleksu, gdzie cząsteczki zdeprotonowanej pochodnej arenosulfonylotiomocznika chelatują Cu(II) z utworzeniem czteroczłonowych pierścieni i ze środkiem symetrii na kationie miedzi.

¹⁵ D.P. Singh et al., *Solvent induced geometry transformation of trigonal planar Cu(I) complexes of N-((2/4-methoxy carbonyl) phenyl)-N'-(ethoxy/methoxy carbonyl) thiocarbamides to square-planar Cu(II) complexes: Synthesis, spectral, single crystal, DFT and in vitro cytotoxic study*. Inorganica Chim. Acta. 423 (2014) 386; <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.08.031>

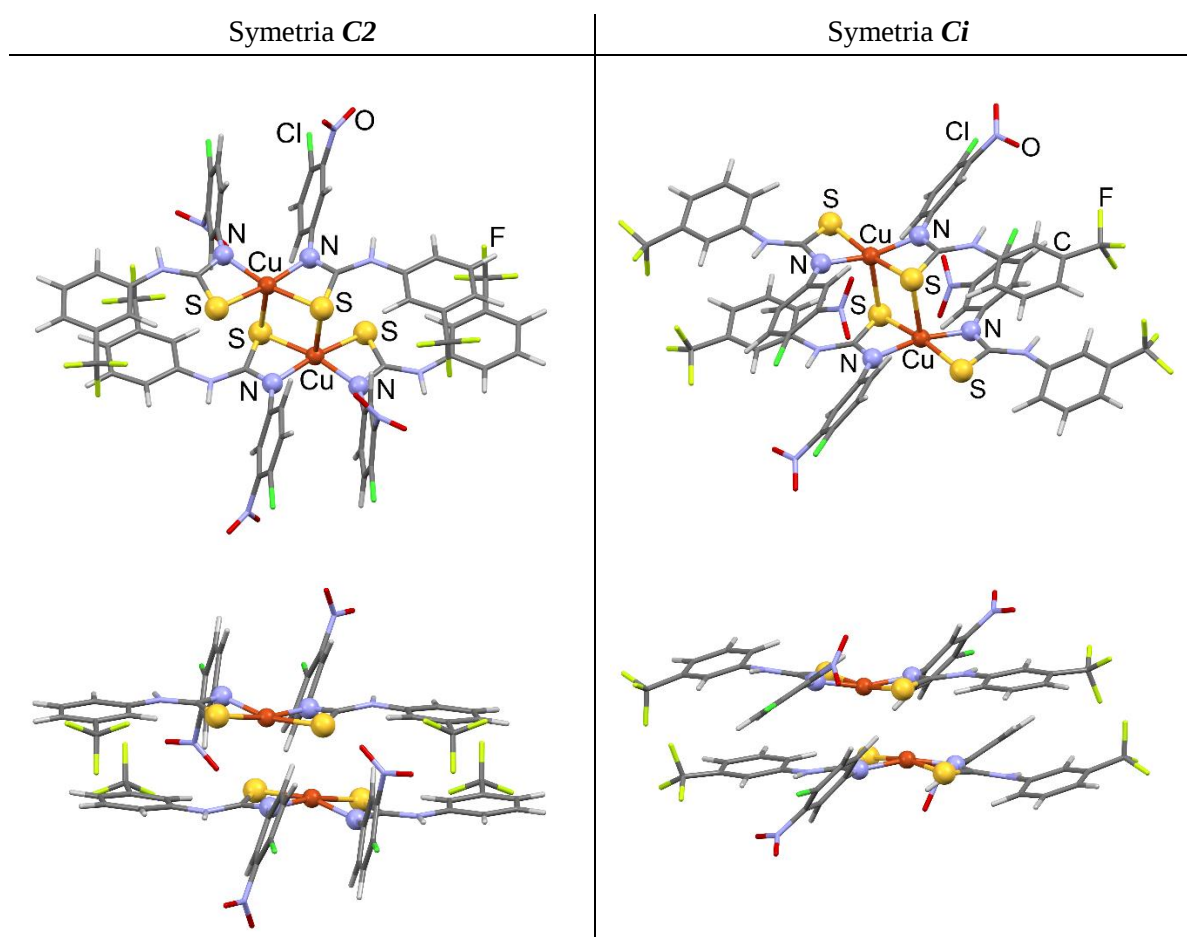
¹⁶ B. B. Beele et al., *S,O or S,N Coordination? Unraveling the Coordination Modes of Arenesulfonylthiourea Ligands*. Cryst. Growth Des. 22 (2022) 3442; <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c00231>

Otrzymywane przeze mnie kompleksy, w zależności od rodzaju podstawników przy układzie tiomocznikowym mają symetrię C_2 bądź C_i . Symetria C_2 wymusza orientację *cis* ligandów organicznych wokół kationu metalu, natomiast w cząsteczce ze środkiem symetrii na Cu(II) obserwuje się położenie *trans* tych samych ligandów. Na [Rysunku 12](#) przedstawiłam struktury rozważane dla jednej z serii kompleksów. W rozważaniach brałam pod uwagę różną symetrię cząsteczki. Dodatkowo ustalałam, który atom azotu układu tiomocznikowego ulega deprotonacji i koordynuje do centrum metalicznego.



Rys.12. Struktury cząsteczek wyznaczone dla reprezentatywnego monomerycznego kompleksu Cu(II) z pochodną 3-(trifluorometylo)fenylotiomocznika [H9] ze sferą koordynacyjną CuN₂S₂ obecną we wszystkich otrzymanych przeze mnie kompleksach. Dla prezentowanej serii strukturą najbardziej stabilną energetycznie okazał się związek o symetrii C_2 , gdzie atom azotu przyłączony do podstawnika 3-(trifluorometylo)fenylowego nie deprotonuje się i nie oddziałuje z kationem Cu(II).

Przedstawione cząsteczki, w przypadku części kompleksów tworzyły dimery typu sandwich [H4, H6, H9]. Analogicznie jak dla kompleksów jednordzeniowych, w przypadku struktur dwurdzeniowych rozpatrywana była różna symetria cząsteczki jak również został zidentyfikowany atom azotu ugrupowania tiomocznikowego ulegający deprotonacji i koordynujący do Cu(II), co przedstawiłam w opublikowanym artykule i na [Rysunku 13](#).



Rys. 13. Struktury cząsteczek wyznaczone dla dimerycznego kompleksu Cu(II) z pochodną 3-(trifluorometylo)fenylotiomocznika uwzględniając symetrię C_2 i C_i dla monomeru. Dimer złożony z dwóch monomerów o symetrii C_2 okazał się być najbardziej stabilny energetycznie [H9].

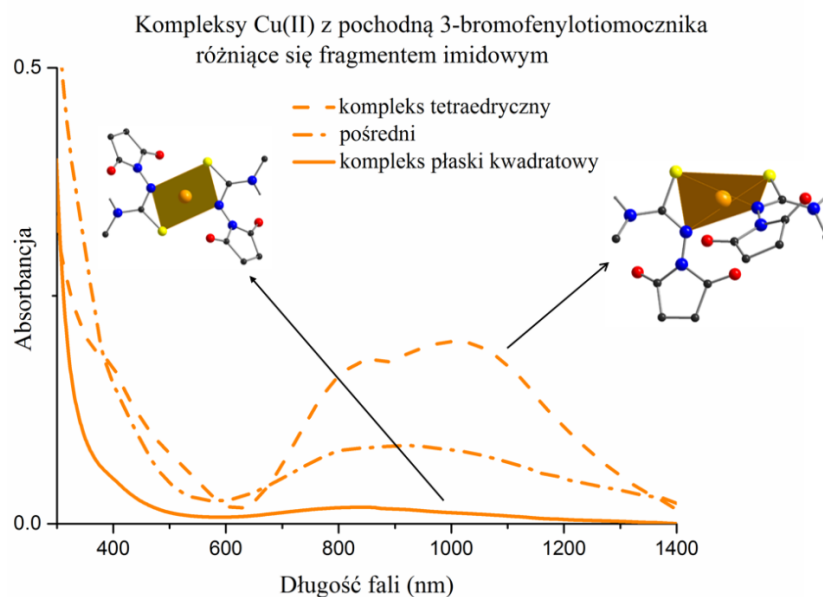
Zmiany strukturalne zachodzące w sferze koordynacyjnej kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika - badania z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis [H6, H7, H9]

W prezentowanych przeze mnie pracach stosowałam badania z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis w celu określenia stopnia utlenienia kationu metalu w bioaktywnych kompleksach, jak również wyznaczenia geometrii badanego związku. Badałam związki w formie proszku, będące bezpośrednim produktem reakcji kompleksowania, oczyszczone wodą destylowaną w celu usunięcia nadmiaru jednego z substratów reakcji. Rejestracja widm odbywała się metodą odbiciową DRS (ang. *Diffuse Reflectance Spectroscopy*) z użyciem sfery całkującej. Na widmach elektronowych wyjściowych ligandów, jak i ich kompleksów obserwowałam bardzo intensywne pasma w obszarze 230–300 nm wynikające z przejść $\pi \rightarrow \pi^*$ and $n \rightarrow \pi^*$ w organicznej części związku [H6, H7, H9]. Dodatkowo dla kompleksów, w przeciwieństwie do wyjściowych pochodnych tiomocznika, zidentyfikowałam pasma odpowiadające przeniesieniu ładunku od liganda do metalu (LMCT, ang. *Ligand-to-Metal Charge Transfer*) w zakresie 370–600 nm. Pasma te mają wysoką intensywność w zakresie przejść wewnątrzligandowych (pokrywając je częściowo) i charakteryzują się nieco mniejszą intensywnością w obszarze

widzialnym widma. Wzbudzenie LMCT przypisałam przejściu $S \rightarrow Cu(II)$, co jest zgodnie z wynikami prezentowanymi dla analogicznych kompleksów $Cu(II)$ z pochodnymi tiosemikarbazonu.^{17,18} W dalszej części widma badanych kompleksów $Cu(II)$ z pochodnymi tiomocznika, poza zakresem widzialnym, widoczne są pasma d-d (zakres od 700 do 1200/1400 nm). Pasma te cechuje zróżnicowana intensywność w obrębie analizowanej grupy związków koordynacyjnych. Kompleks $Cu(II)$ z pochodną tiomocznika, przedstawiony w artykule Singh et al.¹⁵, wykazywał niską intensywność pasm d-d, a jego cząsteczka miała geometrię płaskiego kwadratu z dwoma ligandami koordynującymi bidentnie poprzez atom S i atom N w konfiguracji *trans*. Podjęłam więc próbę wyjaśnienia zmiennej intensywności pasm d-d obserwowanej na widmach otrzymywanych przeze mnie kompleksów. W tym celu zostały wykonane obliczenia z użyciem teorii funkcjonału gęstości zależnej od czasu, TDDFT (z ang. *Time-Dependent Density-Functional Theory*) z funkcjonałem CAM-B3LYP dla dwóch stabilnych energetycznie kompleksów, będących izomerami geometrycznymi. Cząsteczki obu kompleksów zawierały jeden kation metalu i dwie cząsteczki ligandów, i różniły się symetrią. Cząsteczka centrosymetryczna zawierała ligandy chelatujące do kationu metalu w orientacji *trans* (symetria C_i), a cząsteczka o symetrii C_2 miała atomy rozmieszczone wokół centrum metalicznego w konfiguracji *cis*, tak jak to zostało pokazane na [Rysunku 8 i 12](#). Obliczenia wykazały, iż zoptymalizowany kompleks niecentrosymetryczny o układzie *cis*- N_2S_2 przyjmuje geometrię pseudotetraedryczną wokół kationu metalu, podczas gdy kompleks centrosymetryczny (o układzie *trans*- N_2S_2) wykazuje geometrię zniekształconego płaskiego kwadratu. Dodatkowo policzone energie wertykalne i intensywności przejść elektronowych wykazały, iż dla izomeru *cis* widma są bardziej rozciągnięte w kierunku długich fal [[H6](#)]. Badania te pozwoliły stwierdzić, że otrzymane kompleksy mają zróżnicowaną geometrię, od płaskiej kwadratowej po tetraedryczną, która zmienia się wraz ze wzrostem intensywności pasm d-d obserwowanych na widmie elektronowym. Schematycznie przedstawiłam te zmiany na [Rysunku 14](#), gdzie widoczne są widma dla 3 kompleksów z różnym podstawnikiem imidowym. Wielkość tego podstawnika ma wpływ na oddziaływania międzycząsteczkowe, a w konsekwencji na geometrię związku. Kompleksy prezentowane w publikacji [H4](#) miały geometrię płaskiego kwadratu, a związki o strukturze tetraedrycznej dominowały wśród chelatów prezentowanych w artykule [H6](#).

¹⁷ R.P. John et al., *Spectral studies and structure of a 2-hydroxyacetophenone 3-hexamethyleneiminyI thiosemicarbazone(-2) copper(II) complex containing 1,10-phenanthroline*, Spectrochim. Acta 59 A (2003) 13491358; [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(02\)00332-3](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(02)00332-3)

¹⁸ A. Sreekanth and M.R. Prathapachandra Kurup, *Structural and spectral studies on four coordinate copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine N(4), N(4)-(butane-1,4-diyl) thiosemicarbazone*, Polyhedron 22 (2003) 3321; <https://doi.org/10.1016/j.poly.2003.07.011>



Rys. 14. Wpływ geometrii cząsteczki na intensywność pasm d-d na widmach UV-Vis kompleksów Cu(II) z pochodną 3-bromofenyliotiomocznika różniących się podstawnikiem imidowym.

Powyższe badania były przeprowadzone dla oczyszczonych kompleksów otrzymanych w formie proszku. Trzeba jednak pamiętać, iż testy aktywności biologicznej przeprowadza się dla roztworów otrzymanych poprzez rozpuszczenie związku w rozpuszczalniku, którym najczęściej jest dimetylosulfotlenek (DMSO, z ang. *dimethyl sulfoxide*), wielokrotnie rozcieńczany wodą destylowaną. Postanowiłam sprawdzić jak badane przeze mnie kompleksy zachowują się po rozpuszczeniu w DMSO i wielokrotnym rozcieńczaniu ich wodą, przygotowując roztwory analogiczne do tych, które stosują biolodzy [H6]. O ile zróżnicowanie strukturalne obserwowałam dla próbek w stanie stałym, to po rozpuszczeniu w DMSO wszystkie badane związki przyjęły koordynację centrosymetryczną, o czym świadczyła niska intensywnością pasm d-d na ich widmach elektronowych. Dodanie wody destylowanej, wymuszało dalsze zmiany strukturalne i przejście do koordynacji tetraedrycznej, co obserwowałam w przypadku wszystkich analizowanych kompleksów.

Wpływ zmiany podstawników w cząsteczkach kompleksów Cu(II) z pochodnymi 1,3-dipodstawionego tiomocznika na ich właściwości biologiczne [H4, H6, H7, H9]

Celem moich badań było powiązanie danych strukturalnych z własnościami biologicznymi kompleksów oraz wyznaczenie mechanizmu działania wybranych chelatów. Dlatego równoległe z badaniami strukturalnymi prezentowanych związków prowadzone były badania aktywności biologicznej kompleksów, które obejmowały określenie ich:

- aktywności przeciwdrobnoustrojowej wobec standardowych szczepów bakterii gram dodatnich: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, pałeczek gram

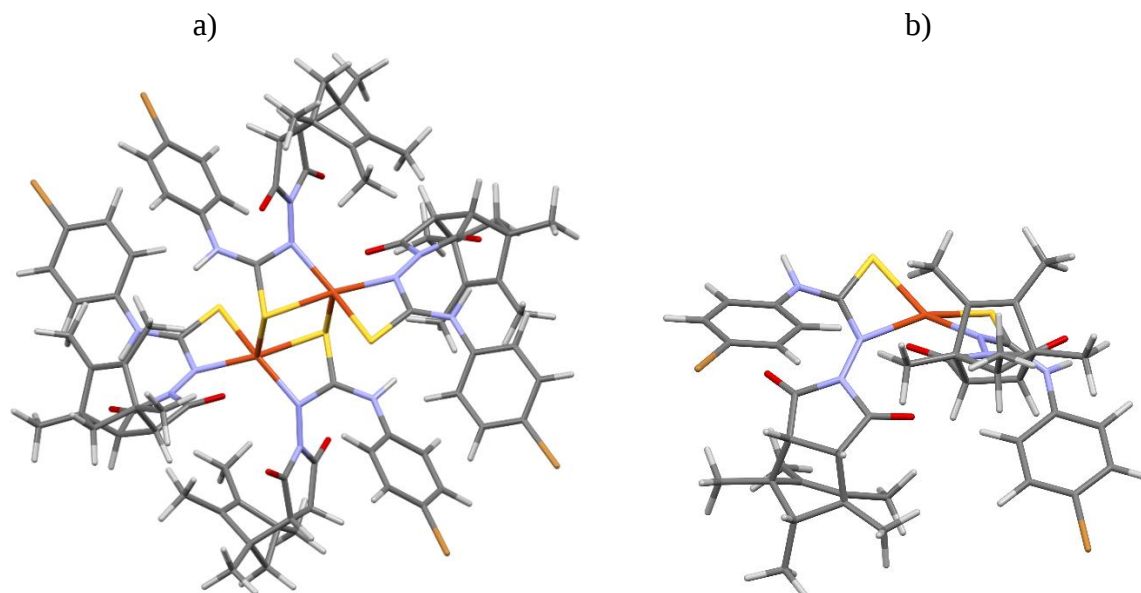
ujemnych: *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*, oraz szczepów grzybów: *Candida albicans* i *Candida parapsilosis*;

- działania wobec metycyliny-opornego gronkowca skórno (MRSE, ang. *Methicillin-Resistant Staphylococcus Epidermidis*) oraz gronkowca złocistego opornego na metycylinę (MRSA, ang. *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*) wykonane na czternastu izolatach *Staphylococcus aureus* oraz szesnastu klinicznych szczepach *Staphylococcus epidermidis* wyizolowanych od pacjentów szpitali klinicznych na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym;
- aktywności przeciwgruźliczej w stosunku do standardowego szczepu H₃₇Rv oraz dwóch „dzikich” szczepów wyizolowanych od pacjentów cierpiących na gruźlicę: szczepu Spec. 210, opornego na izoniazyd, kwas *p*-aminosalicylowy, etambutol i rifampicynę oraz szczepu Spec. 192, całkowicie wrażliwego na zastosowane tuberkulostatyki;
- działania cytotoksycznego wobec ludzkich linii komórkowych raka, takich jak SW480 (pierwotny rak jelita grubego), SW620 (przerzutowy rak jelita grubego) i PC3 (przerzutowy rak prostaty), jak również wobec prawidłowych keratynocytów człowieka (HaCaT);
- aktywności wobec wirusa HIV-1 (ang. *Human Immunodeficiency Virus type-1*).

Badania te były prowadzone we współpracy z prof. Giuseppiną Sanną z Wydziału Nauk o Życiu i Środowisku, Sekcji Mikrobiologii i Wirusologii Uniwersytetu Cagliari w Monserrato we Włoszech (aktywność przeciwwirusowa), prof. Martą Strugą z Katedry i Zakładu Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (aktywność przeciwdrobnoustrojowa i przeciwnowotworowa) oraz z prof. Ewą Augustynowicz-Kopeć z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie (aktywność przeciwgruźlicza).

Otrzymane przeze mnie kompleksy zawierały różne podstawniki przy atomach azotu ugrupowania tiomocznikowego. Zmiana podstawnika nie wpłynęła na sposób koordynowania wyjściowych ligandów do centrum metalicznego, ale modyfikowała znacząco właściwości biologiczne zsyntetyzowanych związków. I tak, w pracy z roku 2017 [H4] opisującej kompleksy z pochodnymi bromofenyliotiomocznika wykazałam, iż pozycja atomu Br w pierścieniu fenylowym wpływa na aktywność przeciwdrobnoustrojową całego kompleksu. Dwurdzeniowy kompleks Cu(II) z podstawnikiem 4-bromofenylowym (Rys. 15a) wykazywał znaczące hamowanie wobec standardowych szczepów *S. aureus* i *S. epidermidis*. Zakres minimalnych wartości stężeń hamujących wyniósł 2–4 µg/ml. Dodatkowo związek ten skutecznie hamował tworzenie biofilmu metycylinoopornego szczepu *S. epidermidis* w najwyższych testowanych stężeniach (64 i 120 µg/mL; zahamowanie tworzenia biofilmu wyniosło powyżej 80%). Tak znaczący profil przeciwbakteryjny nie był obserwowany dla kompleksów Cu(II) z podstawnikiem 2- czy 3-bromofenylowym. Ponadto, wyjściowe ligandy, jak i sole miedzi, były nieaktywne przeciwbakteryjnie, co pozwoliło mi stwierdzić, iż kompleksowanie pochodnych tiomocznika do miedzi znacząco modyfikuje ich profil przeciwbakteryjny. Dodatkowo, kompleksy przebadano pod kątem ich aktywności cytotoksycznej wobec komórek MT4 i w kierunku ich działania wobec ludzkiego wirusa

niedoboru odporności typu 1, stosując jako lek referencyjny efawirenz. Kompleksy okazały się niecytotoksyczne wobec komórek MT-4 i żaden z kompleksów nie wykazywał aktywności anty HIV-1. Biorąc pod uwagę rezultaty tych badań zdecydowałam się zrezygnować z dalszego badania tych związków w kierunku aktywności przeciwwirusowej i skupić się na badaniach ich profilu przeciwbakteryjnego.



Rys. 15. Struktura bioaktywnych kompleksów Cu(II) z podstawnikiem 4-bromofenyloyowym różniących się fragmentem imidowym a) dimer przedstawiony w pracy [H4](#) oraz b) monomer [\[H6\]](#).

Otrzymałam kolejną serię kompleksów miedzi(II) z pochodnymi bromofenyliotiomocznika różniących się od poprzedniej tricyklicznym imidem przy atomie N układu tiomocznikowego [\[H6\]](#). Otrzymane związki zostały przebadane pod kątem ich aktywności wobec standardowych szczepów bakterii. Pomimo różnorodności strukturalnej zsyntetyzowanych kompleksów i przedstawionych wcześniej pozytywnych wyników dla kompleksu z podstawnikiem 4-bromofenyloyowym [\[H4\]](#), wszystkie związki okazały się być nieaktywne już we wstępnym badaniu przesiewowym metodą krążkowo-dyfuzyjną. Mając na uwadze znaczącą aktywność przeciwnowotworową kompleksów metali z pochodnymi tiosemikarbazonu, skierowałam otrzymane związki na badania pod kątem ich cytotoksycznego działania wobec ludzkich linii komórkowych raka okrężnicy i płuc, co okazało się słusznym posunięciem. Związki te wykazywały obiecujący profil przeciwnowotworowy wobec linii komórek SW480 i PC3. Najbardziej aktywne były jednordzeniowe kompleksy Cu(II): pochodne 4- i 3-bromofenyłowe zawierające 5 podstawników metylowych przy cyklicznym imidzie ([Rys. 15b](#)). Wartość stężenia hamującego, przy której przeżywalność komórek zostaje zahamowana w 50% (IC_{50}), była w przedziale 4–19 μM [\[H6\]](#). Oba związki były niecytotoksyczne wobec komórek HaCaT - komórki prawidłowe - ($IC_{50} \geq 84 \mu M$), będąc przez to bardziej selektywne niż dokсорubicyna czy cisplatyna użyte w testach jako leki referencyjne. Dla tych dwóch chelatów wykonano kolejne eksperymenty obejmujące badanie apoptozy i badanie wpływu kompleksów na uwalnianie i poziom Interleukiny-6 (IL-6). Okazało się, iż badane związki nie tylko zmniejszają tempo wzrostu komórek nowotworowych, ale także obniżają ich żywotność. Oba kompleksy indukowały późną apoptozę przede wszystkim w komórkach SW480, ale także w komórkach

PC3. Prawdopodobny mechanizm działania kompleksów jest skorelowany ze zmniejszającym się uwalnianiem IL-6 w liniach komórek nowotworowych.

Wysoki potencjał przeciwbakteryjny i przeciwnowotworowy zidentyfikowany dla powyższych związków skłonił mnie do otrzymania kolejnej serii kompleksów Cu(II), tym razem z podstawnikiem 4-chloro-3-nitrofenylowym [H7]. Procedura badawcza objęła wyznaczenie aktywności cytotoksycznej wobec trzech linii ludzkich komórek nowotworowych (SW480, SW620, PC3), ludzkich prawidłowych keratynocytach (HaCaT) oraz określeniu profilu przeciwbakteryjnego zsyntetyzowanych kompleksów. W przeciwieństwie do wyjściowych ligandów, kompleksowanie z jonami miedzi ujawniło profil cytotoksyczny syntetyzowanych związków w stosunku do komórek nowotworowych, a w mniejszym stopniu do szczepów bakteryjnych. Badane związki koordynacyjne nie wykazywały działania cytotoksycznego wobec komórek prawidłowych (HaCaT) w klinicznie osiągalnych stężeniach. Ponadto wykazano, że nie są genotoksyczne. Różne położenie i ilość podstawników fluorowcowych przy pierścieniu fenylowym pozwoliły na zbadanie wpływu budowy syntetyzowanych kompleksów na ich bioaktywność. Najbardziej aktywne kompleksy Cu(II) z pochodnymi halogenofenylotiomocznika (podstawnik: 2-bromofenyl, 4-bromofenyl, 2-fluorofenyl, 4-jodofenyl) wykazywały silniejszy potencjał przeciwnowotworowy wobec komórek przerzutowego raka prostaty w porównaniu z liniami komórkowymi raka jelita grubego. Były one również skuteczniejsze niż pochodne z podstawnikiem: 3-chloro-4-fluoro-, 3,4-dichloro- czy 4-chloro-3-nitro- fenylowym. Procedura badawcza objęła również test dehydrogenazy mleczanowej (LDH), badanie apoptozy, oraz badanie wpływu kompleksów na uwalnianie i poziom IL-6. Kompleks Cu(II) z pochodną 4-jodofenylotiomocznika osiągnął najwyższy procent uwalniania LDH z komórek PC3 i SW480. Badane kompleksy, zwłaszcza z pochodną 4-bromo- i 4-jodo-fenylotiomocznika indukowały wczesną apoptozę w wyżej wymienionych komórkach patologicznych. Dodatkowo wszystkie związki koordynacyjne zmniejszały wydzielanie IL-6 przez linie komórek nowotworowych. Ich właściwości hamowania interleukiny w wybranych komórkach były równie silne jak te obserwowane dla doksorubicyny. Ponadto, badania wykazały ogólną tendencję badanych związków do zaburzania systemów antyoksydacyjnych i detoksykujących w komórkach nowotworowych. Jest to wstępny sygnał, że może to być jeden z mechanizmów cytotoksyczności. Ten osłabiający wpływ kompleksów na obronę antyoksydacyjną komórek nowotworowych może wspomagać działanie innych czynników prooksydacyjnych, w tym lekooporności, jak również wspomagać leczenie radioterapią.

Dostrzegając duży potencjał biologiczny kompleksów z pochodnymi 1,3-dipodstawionego tiomocznika, zaplanowałam syntezę kolejnej serii kompleksów Cu(II), tym razem z pochodnymi 3-trifluorofenylotiomocznika [H9]. Otrzymane przeze mnie kompleksy wywierały słabą do umiarkowanej aktywność przeciwnowotworową (w kierunku SW480, SW620 i PC3) będąc nietoksycznymi w kierunku prawidłowych komórek HaCaT. Natomiast w kolejnych badaniach wyłonił się znaczący profil przeciwbakteryjny jednego z kompleksów w obrębie prezentowanej serii. Wykonane eksperymenty wykazały wyższą aktywność kompleksu z ugrupowaniem halogenofenylowym niż z alkilofenylowym wobec izolatów gronkowców. W szczególności, kompleks Cu(II) z podstawnikiem chloronitrofenylowym,

o strukturze dimerycznej, (Rys. 13) wykazywał bardzo dużą siłę działania na 19 badanych szczepach gronkowców opornych na metycylinę. Minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. *Minimum Inhibitory Concentration*) wyniosło 2 µg/mL, co było podstawą do przeprowadzenia dalszych badań dostarczających informacji odnośnie mechanizmu działania badanego związku. Wyniki testów wykazały, iż kompleks Cu(II) z podstawnikiem chloronitrofenylowym jest skutecznym inhibitorem zarówno gyrazy DNA, jak i topoizomerazy IV wyizolowanej z *S. aureus*. Dodatkowo wszystkie zsyntetyzowane kompleksy zbadano *in vitro* pod kątem ich działania przeciweguźliczego. Zaobserwowałam podobną zależność między ich aktywnością a wpływem podstawnika przy ugrupowaniu tiomocznikowym jak w przypadku badania ich profilu przeciwegronkowcowego. Kompleksy Cu(II) z pochodnymi alkilofenylotiomocznika wykazywały słabą aktywność wobec szczepów *Mycobacterium tuberculosis*, w przeciwieństwie do znacznie lepszej aktywności pochodnych halogenofenylowych. Dodatkowo kompleksy Cu(II) z podstawnikiem halogenofenylowym silnie hamowały wzrost prątków izolowanych od pacjentów z gruźlicą, nawet czterokrotnie silniej niż referencyjny izoniazyd. Jednocześnie wszystkie kompleksy nie wykazywały działania genotoksycznego.

Przeprowadzone badania aktywności biologicznej otrzymywanych przeze mnie kompleksów wykazały ich zróżnicowany profil działania, zależny od struktury przestrzennej i charakteru chemicznego podstawników przy układzie tiomocznikowym. Przedstawione zależności pomiędzy strukturą a aktywnością kompleksów pokazują dalszy kierunek badań poszukiwania struktur mogących znaleźć zastosowanie w farmakologii.

2.3. Podsumowanie

Moim osiągnięciem naukowym jest wyznaczenie struktury związków o dużym znaczeniu praktycznym tj. kompleksów metali z bioaktywnymi ligandami organicznymi takimi jak kwas cytrynowy [H1], pochodne kwasu fenoksyoctowego [H2, H3, H5, H8] oraz pochodne tiomocznika [H4, H6, H7, H9], niezależnie od stopnia uporządkowania strukturalnego badanej próbki. Dzięki zastosowaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej oraz absorpcyjnej spektroskopii rentgenowskiej (EXAFS i XANES), jak również spektroskopii ATR-IR i UV-Vis skorelowanych z obliczeniami DFT otrzymałam wyniki będące istotnym wkładem do wiedzy o wymienionych związkach koordynacyjnych.

Ponadto opracowałam optymalne warunki syntezy żelowej w celu otrzymywania monokryształów do badań dyfrakcyjnych oraz opracowałam i przeprowadziłam reakcje kompleksowania pochodnych tiomocznika. Modyfikując strukturę kompleksów i koordynując wielokierunkowe badania aktywności biologicznej poszukiwałam związków mogących znaleźć zastosowanie w farmakologii. Cennym wynikiem jest wyznaczenie zależności pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną nowych kompleksów. Przedstawione osiągnięcie naukowe obejmuje zbiór 9 artykułów [H1-H9] opublikowanych w latach 2017-2022. Moje najważniejsze wyniki wnoszące znaczny wkład do wiedzy o cytrynianach, fenoksyoctanach oraz chelatach na bazie tiomocznika można przedstawić w następujących punktach:

- Wyznaczyłam strukturę nowych polimerów koordynacyjnych Ba(II) i Pb(II) z kwasem cytrynowym [H1]. Kompleksy otrzymałam w postaci wysokiej jakości kryształów stosując metodę żelową. W oparciu o pomiary dyfrakcyjne na monokryształach wykazałam różną geometrię wokół kationów metali (i) symetryczną dla jonów Ba(II) oraz (ii) anizotropową dla kationów Pb(II). Wykazałam, iż za anizotropową geometrię odpowiada niewiążąca para elektronowa na orbitalach walencyjnych Pb(II), która stereochemicznie oddziałuje na strukturę kompleksu.
- Określiłam metodami spektroskopowymi strukturę cząsteczek kompleksów Co(II), Ni(II) i Cu(II) z trzema kwasami fenoksyoctowymi, z czego dwa stanowią komercyjnie stosowane herbicydy (MCPA; 2,4-D) [H2, H3, H5]. Stwierdziłam obecność 3 różnych typów sfer koordynacyjnych dla kompleksów jednordzeniowych (i) okatedryczną dla Co(II) i Ni(II), (ii) piramidy tetragonalnej lub (iii) płaskiego kwadratu dla kompleksów Cu(II). W wyniku rekrytalizacji z *N,N*-dimetyloformamidu powstały nowe kompleksy: (i) dwurdzeniowe dla Cu(II), Co(II), Ni(II) [H2, H3, H5] i (ii) sześciordzeniowy dla Mn(II) [H8], których strukturę wyznaczyłam metodami dyfrakcyjnymi.
- Wykazałam, że struktura liganda, rodzaj kationu metalu czy sposób koordynowania liganda do jonu metalu nie mają wpływu na aktywność cytotoksyczną badanych kompleksów metali z herbicydami fenoksyoctanowymi [H5, H8]. Zarówno wyjściowe herbicydy, jak i ich kompleksy mają niski potencjał cytotoksyczności wobec ludzkich uniesmiertelnień komórek keratynocytów.
- Określiłam metodami spektroskopowymi strukturę cząsteczek kompleksów Cu(II) z 1,3-dipostawionymi pochodnymi tiomocznika, które otrzymałam metodą bezpośrednią [H4, H6, H7, H9]. Kation Cu(II) chelatowany jest przez dwie cząsteczki ligandów tiomocznikowych. Wykazałam utworzenie się nietypowego pierścienia czteroczłonowego Cu–S–C–N, jak również zidentyfikowałam atom azotu ugrupowania tiomocznikowego ulegający deprotonacji i koordynujący do Cu(II). Dodatkowo ustaliłam, iż w przypadku części badanych związków, tworzą się struktury dimeryczne typu sandwich.
- Wykazałam różną geometrię kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika [H6]. Strukturę pseudotetraedryczną obserwuje się dla niecentrosymetrycznych chelatów z ułożeniem *cis* atomów wokół kationu Cu(II). Geometria płaskiego kwadratu jest charakterystyczna dla związków centrosymetrycznych o układzie *trans*-N₂S₂. Opisałam zmianę struktury kompleksów w trakcie przygotowywania próbek do badań aktywności biologicznej.
- Określiłam wpływ struktury ligandów tiomocznikowych na aktywność biologiczną ich kompleksów z Cu(II) [H4, H6, H7, H9]. Ustaliłam, iż kompleksowanie kationów Cu(II) ujawniło profil cytotoksyczny syntetyzowanych związków w stosunku do badanych komórek nowotworowych oraz wybranych szczepów bakteryjnych, nie obserwowany w przypadku wyjściowych ligandów. Wybrałam związki, które bioaktywnością mogą konkurować z wzorcowymi lekami i określiłam mechanizm ich działania.

3. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Zakład Chemii Teoretycznej

W ramach pracy licencjackiej wykonałam obliczenia DFT geometrii równowagowych oraz harmonicznych częstości drgań dla serii związków karbonylowych. Skupiłam się głównie na analizie częstości drgań rozciągających grupy C=O i zauważyłam różne udziały drgań lokalnych w danym drganiu normalnym dla analizowanych cząsteczek. Udziały te mogłam ocenić w sposób jakościowy podczas ich wizualizacji za pomocą programu graficznego. Ilościowo można tego dokonać poprzez wyznaczenie współczynników PED (ang. *Potential Energy Distribution*). Wraz z moim opiekunem, prof. Piotrem Borowskim, uznaliśmy za istotne opracowanie algorytmu wyznaczającego współczynniki PED i jego implementację do komercyjnego pakietu programów PQS (ang. *Parallel Quantum Solutions*), co zostało przeprowadzone w ramach mojej pracy magisterskiej. Współczynniki PED zostały też wykorzystane w opracowanej przez prof. P. Borowskiego metodzie skalowania harmonicznych częstości drgań ESFF (ang. *Effective Scaling Frequency Factor method*). Moja współpraca naukowa z prof. P. Borowskim była kontynuowana w kolejnych latach i zaowocowała dwiema publikacjami, które ukazały się w roku 2008 i 2010, odpowiednio w *Chemical Physics Letters* i *Vibrational Spectroscopy* [P25, P26 – wykaz publikacji pkt 5.1]. W ramach współpracy wyznaczałam współczynniki do skalowania harmonicznych częstości drgań do powszechnie stosowanej metody skalowania pól siłowych SQMFF (ang. *Scaled Quantum Mechanical Force Field method*) oraz nowo zaproponowanej metody ESFF.

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Zakład Krystalografii

Działalność naukową w ramach badań nad rozprawa doktorską prowadziłam w Zakładzie Krystalografii pod kierunkiem prof. Anny Koziół. Obiektem moich badań były pochodne benzofuranu i kumaryny, otrzymywanych na podobieństwo substancji występujących naturalnie w przyrodzie, posiadających właściwości lecznicze. Uzyskiwałam monokryształy i przeprowadzałam dla nich rentgenowską analizę strukturalną. Dodatkowo, związki charakteryzowałam z zastosowaniem spektroskopii IR oraz obliczeń DFT [P18, P20, P21]. Następnie, w ramach pobytu na Uniwersytecie w Jaén (Hiszpania) używałam pochodnych benzofuranu i kumaryny jako ligandy organiczne w celu otrzymywania kompleksów z wybranymi jonami metali. W przypadku kompleksów, dla których uzyskałam monokryształy, przeprowadzałam rentgenowską analizę strukturalną. Chcąc pozyskać więcej informacji odnośnie otrzymanych związków koordynacyjnych, w trakcie corocznego Konwersatorium Krystalograficznego we Wrocławiu, nawiązałam współpracę z prof. Krystyną Ławniczak-Jabłońską z IF PAN. Pani prof. K. Ławniczak-Jabłońska zapoznała mnie z absorpcyjną spektroskopią rentgenowską. Następnie wraz z prof. Marcinem Klepką i dr hab. Anną Wolską wykonaliśmy pomiary widm XAFS na synchrotronie w Hamburgu. Przeprowadziłam analizę XANES i EXAFS, a uzyskane wyniki pozwoliły mi opisać wszystkie serie badanych przeze mnie kompleksów [P16, P17, P19].

Uniwersytet Wrocławski, Zakład Krystalografii

W listopadzie 2006 roku odbyłam staż naukowy w Zakładzie Krystalografii Uniwersytetu Wrocławskiego u prof. Tadeusza Lisa. Podczas mojego pobytu zapoznałam się z obsługą dyfraktometru KUMA KM4 z kamerą CCD oraz analizą danych. W kolejnych latach kontynuowałam współpracę z prof. T. Lisem, która zaowocowała 7 publikacjami [[H1](#), [P17-P20](#), [P23](#), [P27](#)].

Uniwersytet w Jaén, Hiszpania

W latach 2007–2008 przebywałam na Uniwersytecie w Jaén, w Hiszpanii, prowadząc badania nad rozprawą doktorską w dwóch grupach badawczych. W zespole prof. Soni B. Jimenez-Pulido przeprowadzałam syntezy kompleksów metali z badanymi przeze mnie pochodnymi kumaryny i benzofuranu z zastosowaniem metody bezpośredniej i elektrochemicznej. Następnie, korzystając z urządzeń dostępnych w laboratorium analitycznym Uniwersytetu w Jaén, przeprowadzałam analizę elementarną i termiczną otrzymanych związków, jak również wykonywałam pomiary i analizowałam dane z użyciem spektroskopii IR i Ramana. Przedstawione badania zostały opisane w trzech artykułach [P16](#), [P17](#) i [P19](#). W grupie prof. Manuela Fernandez-Gomez wykonałam obliczenia z użyciem teorii funkcjonału gęstości obejmujące analizę konformacyjną i wibracyjną wyjściowych ligandów organicznych, co zaowocowało 3 publikacjami: [P18](#), [P20](#), [P21](#).

Centrum Nanomateriałów Funkcjonalnych UMCS w Lublinie

Po ukończeniu studiów doktoranckich, na przełomie lat 2010 i 2011 pracowałam w Centrum Nanomateriałów Funkcjonalnych UMCS, w zespole kierowanym przez dr Ewarysta Mendyka. W trakcie mojego półrocznego zatrudnienia wykonywałam badania z wykorzystaniem spektrometru FTIR sprzężonego z modułem spektrometru FT Ramana oraz mikroskopu FTIR. Owocem mojej współpracy z dr. E. Mendykiem i dr n. farm. A. Pachutą-Stec z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie jest publikacja [P23](#), prezentująca syntezę i charakterystykę strukturalną 12 pochodnych 1,2,4-triazolu.

Uniwersytet Ruhr w Bochum, Niemcy

W 2011 odbyłam miesięczne szkolenie z zakresu pomiarów i analizy danych HREELS w grupie dr. Yuemin Wang na Uniwersytecie Ruhry w Bochum w Niemczech. Dodatkowo, w trakcie stażu dr Heshmat Noei zapoznała mnie z badaniem zjawiska adsorpcji gazów na powierzchniach tlenkowych z wykorzystaniem spektroskopii UHV-FTIR.

Instytut Fizyki PAN, Warszawa

W roku 2011 zostałam zatrudniona w Instytucie Fizyki PAN na stanowisku adiunkta. Moja działalność naukowa skoncentrowała się wokół badania kompleksów metali. Przez pierwsze lata testowałam różne kationy metali oraz ligandy organiczne w celu otrzymania bioaktywnego kompleksu. Finalnie skupiłam się na kompleksach miedzi ze względu na ich wysoki potencjał biologiczny. W kolejnych latach otrzymywałam i charakteryzowałam strukturalnie kompleksy Cu(II) z 1,2-dipodstawionymi pochodnymi tiomocznika.

Równolegle nawiązałam współpracę z prof. Wiesławą Ferenc z Wydziału Chemii UMCS badającej własności magnetyczne kompleksów fenoksyocatnowych z jonami metali. Zauważyłam, iż podobne związki kompleksowe tworzą się w przyrodzie i nie zostały komplementarnie przebadane. Postanowiłam uzupełnić te braki i szerzej przebadać kompleksy metali przejściowych z dwoma popularnymi herbicydami fenoksyoctanowymi.

Do opisu kompleksów stosowałam badania z wykorzystaniem spektrometrów ATR-IR oraz UV-Vis dostępnych w laboratorium IF PAN, analizowałam dane dyfrakcyjne oraz przeprowadzałam pomiary na stacjach badawczych XAFS w ośrodkach synchrotronowych MAX-lab w Lundzie oraz Elettra w Trieście. Uzyskane wyniki pozwalały mi wyznaczać strukturę cząsteczek badanych kompleksów. Zaobserwowane zmiany strukturalne w kompleksach korelowałam z wynikami testów aktywności biologicznych. Badania te zaowocowały wieloma publikacjami, z czego osiem włączyłam do cyklu opisującego osiągnięcie naukowe [[H2-H9](#)].

Uniwersytet Jagielloński, Kraków

W roku 2012 włączyłam do moich badań spektroskopię EPR. Początkowo przeprowadzałam eksperymenty z prof. Hanką Przybylińską z IF PAN [[P19](#)], a następnie nawiązałam wieloletnią współpracę z prof. Piotrem Pietrzykiem z Uniwersytetu Jagiellońskiego, dysponującym układem pomiarowym dostosowanym do badania próbek w postaci proszków jak i cieczy. Współpraca z prof. P. Pietrzykiem zaowocowała trzema publikacjami [[H4](#), [H7](#), [P4](#)] i jest nadal kontynuowana (artykuł w przygotowaniu).

Uniwersytet Cagliari w Monserrato, Włochy

Od roku 2013 współpracuję z prof. Giuseppiną Sanną z Wydziału Nauk o Życiu i Środowisku, Sekcji Mikrobiologii i Wirusologii Uniwersytetu Cagliari w Monserrato. W ramach współpracy, zostały przeprowadzone badania aktywności cytotoksycznej oraz aktywności przeciwwirusowej badanych przeze mnie związków organicznych [[P13](#), [P15](#)] jak i kompleksów Cu(II) [[H4](#)].

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Od wielu lat współpracuję z zespołem prof. Marty Strugi z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania biologiczne, obejmujące aktywność przeciwdrobnoustrojową oraz przeciw-nowotworową, zostały zaprezentowane w 18 artykułach z mojego dorobku naukowego.

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

W okresie mojego zatrudnienia w IF PAN nawiązałam współpracę z Instytutem Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. W zespole prof. Ewy Augustynowicz-Kopeć przeprowadzane są badania aktywności przeciwgruźliczej w stosunku do standardowych szczepów bakteryjnych jak również szczepów wyizolowanych od pacjentów cierpiących na gruźlicę – chorobę, która nadal występuje dość powszechnie. Współpraca zaowocowała dwoma artykułami: [P13](#) i [H9](#).

Synchrotron Elettra, Triest, Włochy

W trakcie prowadzonych badań na synchrotronie Elettra, nawiązałam współpracę z dr Gulianą Aquilanti, która dotyczyła charakteryzacji kompleksów rozpuszczonych w rozpuszczalnikach organicznych. Dzięki specjalnej przystawce do badania roztworów metodą XAFS, przeprowadziliśmy serię eksperymentów, których wyniki opisaliśmy w artykule [P8](#).

Narodowe Centrum Promieniowania Synchrotronowego SOLARIS, Kraków

W 2022 r. zostałam zaproszona przez SOLARIS na pomiary testowe na otwieraną linię eksperymentalną dedykowaną do pomiarów XAFS. Wraz z kolegami z zespołu, przeprowadziliśmy serię eksperymentów dla kompleksów platyny oraz próbek roślinnych, których wyniki będą prezentowane w przygotowywanych artykułach.

Politechnika Warszawska

Od roku 2021 wykonuję pomiary i analizuję dane uzyskane za pomocą spektroskopii XPS. Efektem współpracy z dr inż. Pauliną Trzaskowską z Politechniki Warszawskiej, CEZAMAT jest wspólna publikacja, która ukazała się w bieżącym roku w Applied Surface Science [\[P1\]](#), i prezentuje badania prowadzone w celu zwiększenia biokompatybilności implantów. Współpracuję również z inż. Grzegorzem Matyszcakiem z Politechniki Warszawskiej. Badam nanocząstki SnS oraz barwniki z wykorzystaniem spektroskopii fotoelektronowej (artykuł w recenzji).

Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa

We współpracy z prof. Anną Sirko z Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, badam fragmenty roślinne (korzenie i liście) niemodyfikowanego i modyfikowanego genetycznie rzodkiewnika pospolitego - roślinny modelowej w genetyce. Badania przeprowadzałam za pomocą spektroskopii fotoelektronowej jak również absorpcyjnej spektroskopii rentgenowskiej.

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Katedra Chemii Ogólnej, Koordynacyjnej i Krystalografii

W roku 2022 rozpoczęłam współpracę z dr Justyną Sienkiewicz-Gromiuk. W ramach tej współpracy przeprowadzam analizę strukturalną kokryształów, a przede wszystkim zajmuję się opisem syntonów supramolekularnych w adduktach molekularnych. Współpraca ta już zaowocowała pierwszym artykułem [\[P2\]](#) i jest kontynuowana.

4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

4.1. Działalność dydaktyczna

01.2019 Prowadzenie warsztatów dla uzdolnionej młodzieży ze szkół średnich, *Synteza bioaktywnych kompleksów metali i ich charakteryzacja za pomocą spektroskopii IR*, IF PAN

- 07.2016** Opiekun w ramach letnich praktyk studenckich odbywających się w IF PAN, *Widma XPS, UV-Vis i FTIR kwasu 4-bromofenoksyoctowego i jego kompleksu z niklem*
- 08/09.2015** Opiekun w ramach letnich praktyk studenckich odbywających się w IF PAN, *Charakteryzacja bioaktywnych materiałów organicznych i metalo-organicznych za pomocą technik spektroskopowych i modelowania molekularnego*
- 2006-2010** Nauczyciel akademicki – prowadzenie zajęć seminaryjnych z Metod Spektroskopowych (IR, NMR, MS) oraz Krystalochemii Organicznej dla studentów UMCS, opieka nad magistrantami (z wyłączeniem okresu pobytu na Uniwersytecie w Jaén)

4.2. Działalność organizacyjna

Członek Rady Naukowej IF PAN na kadencję **2023–2026**, członek Komisji ds. Kształcenia

Organizacja warsztatów: *Workshop on Molecular Simulation and Drug Design*, **08-11.09.2015**, IF PAN w ramach projektu EAgLE (European Action towards Leading Centre for Innovative Materials) FP7-REGPOT-2012-2013-1

Członek komitetu organizacyjnego warsztatów: *New challenges and solutions for XAS data analysis part II - FEFF and IFEFFIT for XANES and EXAFS analysis* **14-17.04.2015**, IF PAN w ramach projektu EAgLE

Członek komitetu organizacyjnego warsztatów: *New challenges and solutions for XAS data analysis part I - mXAN code for XANES analysis*; **8-11.04.2014**, IF PAN w ramach projektu EAgLE

4.3. Działalność popularyzatorska

Od roku 2015 należę do Polskiego Towarzystwa Promieniowania Synchrotronowego i podejmuję działania mające na celu popularyzowanie badań z wykorzystaniem promieniowania synchrotronowego, szczególnie w środowisku naukowców zajmujących się chemią koordynacyjną.

Napisałam dwa artykuły popularyzatorskie: *Promieniowanie synchrotronowe – jego właściwości, wytwarzanie i zastosowanie w nauce* oraz *Rentgenowska spektroskopia absorpcyjna* opublikowane w czasopiśmie dla nauczycieli, uczniów i studentów fizyki - *Neutrino oraz Foton* – wydawanych przez Instytut Fizyki Uniwersytetu Jagiellońskiego (**2016**) oraz jeden artykuł *Poznanie własności materii w skali atomowej za pomocą absorpcji promieniowania synchrotronowego* do dwumiesięcznika LAB (Laboratoria Aparatura Badania), **2012**.

Na zaproszenie prof. Zbigniewa Hubickiego, brałam udział w sympozjach „Nauka i przemysł – metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości”, gdzie w ramach wykładów omawiałam m.in. zastosowanie synchrotronowych metod spektroskopowych. Rezultatem moich wystąpień są dwa artykuły: *Badania reakcji kompleksowania aktywnych biologicznie ligandów organicznych z zastosowaniem laboratoryjnych i synchrotronowych metod spektroskopowych*, Nauka i przemysł, ISBN 978-83-227-9219-3, str. 307-318, UMCS, Lublin 2019 oraz *Absorpcja promieniowania rentgenowskiego narzędziem do poznawania świata w skali atomowej*, Nauka i przemysł, ISBN 978-83-7784-086-3, str. 536-545, UMCS, Lublin 2012.

5. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

5.1. Wykaz publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

- P1 P. Trzaskowska, E. Rybak, K. Jabłońska-Ławniczak, **A. Drzewiecka-Antonik**, A. Wolska, J. Krzemiński, B. Butruk-Raszeja, T. Ciach, *The potential of electropolymerized crosslinked PEGDMA coating on steel for further functionalization: Surface parameters and HMEC-1 cells attachment correlations*, Appl. Surf. Sci. 635 (2023) 157761.
IF=6.7
- P2 J. Sienkiewicz-Gromiuk, **A. Drzewiecka-Antonik**, *The First Noncovalent-Bonded Supramolecular Frameworks of (Benzylthio)Acetic Acid with Proline Compounds, Isonicotinamide and Tryptamine*, Molecules 27 (2022) 8203.
IF=4.6
- P3 M.T. Klepka, D. Kalinowska, C.A. Barboza, **A. Drzewiecka-Antonik**, K. Ostrowska, A. Wolska, *Structural investigation of Cu(II) complexes with dibromo 7 – hydroxyl-coumarin derivatives using methodology based on XAS*, Radiat. Phys. Chem. 175 (2020) 108047.
IF=2.9
- P4 A. Bielenica, **A. Drzewiecka-Antonik**, P. Rejmak, J. Stefanska, M. Kolinski, S. Kmiecik, B. Lesyng, M. Włodarczyk, P. Pietrzyk, M. Struga, *Synthesis, structural and antimicrobial studies of type II topoisomerase-targeted copper(II) complexes of 1,3-disubstituted thiourea ligands*, J. Inorg. Biochem. 182 (2018) 61.
IF=3.9
- P5 M. T. Klepka, **A. Drzewiecka-Antonik**, A. Wolska, P. Rejmak, M. Struga, *Structural studies of Cu(II) complexes with coumarin acid derivatives obtained using direct and electrochemical synthesis*, Chem. Phys. Lett. 691 (2018) 190.
IF=2.8
- P6 K. Ostrowska, D. Maciejewska, **A. Drzewiecka-Antonik**, M.T. Klepka, A. Wolska, L. Dobrzycki, A. Sztokfisz, A. Czajkowska, I. Młynarczuk-Biały, *Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray study and in vitro cytotoxicity of 5-hydroxycoumarin derivatives and their copper complexes*, J. Mol. Struct. 1145 (2017) 292.
IF=3.8

- P7 D. Kalinowska, M.T. Klepka, A. Wolska, **A. Drzewiecka-Antonik**, K. Ostrowska, M. Struga, *Structural study of Cu(II) complexes with benzo[b]furancarboxylic acids*, Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B 411 (2017) 116.
IF=1.2
- P8 M. T. Klepka, A. Wolska, **A. Drzewiecka-Antonik**, P. Rejmak, K. Hatada, G. Aquilanti, *XAFS study of bioactive Cu(II) complexes of 7-hydroxycoumarin derivatives in organic solvents*, Chem. Phys. Lett. 673 (2017) 113.
IF=2.8
- P9 M. Białkowska, W. Chaładaj, I. Deperasińska, **A. Drzewiecka-Antonik**, A. E. Koziol, A. Makarewicz, B. Kozankiewicz, *Single molecules of terylene in di-substituted naphthalenes crystallizing in the herringbone pattern*, RSC Adv. 7 (2017) 2780.
IF=3.9
- P10 M. T. Klepka, **A. Drzewiecka-Antonik**, A. Wolska, P. Rejmak, K. Ostrowska, E. Hejchman, H. Kruszewska, A. Czajkowska, I. Młynarczuk-Biały i W. Ferenc, *Synthesis, structural studies and biological activity of new Cu(II) complexes with acetyl derivatives of 7-hydroxy-4-methylcoumarin*, J. Inorg. Biochem. 145 (2015) 94.
IF=3.9
- P11 A. Wolska, M.T. Klepka, W. Ferenc, **A. Drzewiecka-Antonik**, *XAFS studies of Cu(II) and Co(II) complexes with derivatives of cinnamic acid*, X-Ray Spectrometry 44 (2015) 323.
IF=1.2
- P12 W. Ferenc, P. Sadowski, B. Tarasiuk, B. Cristovao, **A. Drzewiecka-Antonik**, D. Osypiuk, J. Sarzynski, *Complexes of selected transition metal ions with 4-oxo-4-{[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-amino}but-2-enoic acid: Synthesis, structure and magnetic properties*, J. Mol. Struct. 1092 (2015) 202.
IF=3.8
- P13 J. Stefanska, G. Nowicka, M. Struga, D. Szulczyk, A.E. Koziol, E. Augustynowicz-Kopec, A. Napiorkowska, A. Bielenica, W. Filipowski, A. Filipowska, **A. Drzewiecka**, G. Giliberti, S. Madeddu, S. Boi, P. La Colla, G. Sanna, *Antimicrobial and Anti-biofilm Activity of Thiourea Derivatives Incorporating a 2-Aminothiazole Scaffold*, Chem. Pharm. Bull. 63 (2015) 225.
IF=1.7
- P14 M. Puszynska-Tuszkankow, Z. Staszak, T. Misiaszek, M.T. Klepka, A. Wolska, **A. Drzewiecka-Antonik**, H. Faltynowicz, M. Cieslak-Golonka, *Metallophilic interactions in polynuclear Ag(I) complex with 1-methylhydantoin studied by X-ray absorption, electronic and vibrational spectroscopies*, Chem. Phys. Lett. 597 (2014) 94.
IF=2.8
- P15 **A. Drzewiecka**, A.E. Koziol, P. Borowski, G. Sanna, G. Giliberti, P.L. Colla, T. Zawadowski, M. Struga, *Structural and antiviral studies of dipetalactone and its methyl derivative*, J. Mol. Struct. 1054 (2013) 150.
IF=3.8
- P16 **A. Drzewiecka**, A.E. Koziol, M.T. Klepka, A. Wolska, S. B. Jimenez-Pulido, M. Struga, *Electrochemical synthesis and structural studies of zinc(II) complexes with derivatives of benzo[b]furancarboxylic acids*, Chem. Phys. Lett. 575 (2013) 40.
IF=2.8

- P17 **A. Drzewiecka**, A.E. Koziol, M.T. Klepka, A. Wolska, S.B. Jimenez-Pulido, T. Lis, K. Ostrowska, M. Struga, *Two coordination modes around the Cu(II) cations in complexes with benzo[b]furancarboxylic acids*, Chem. Phys. Lett. 559 (2013) 41.
IF=2.8
- P18 **A. Drzewiecka**, A.E. Koziol, M. Struga, T. Pena Ruiz, M. Fernandez Gomez, T. Lis, *Structural characterization of derivatives of 4-methylcoumarin – Theoretical and experimental studies*, J. Mol. Struct. 1043 (2013) 109.
IF=3.8
- P19 **A. Drzewiecka**, A.E. Koziol, M.T. Klepka, A. Wolska, H. Przybylinska, S.B. Jimenez-Pulido, K. Ostrowska, M. Struga, J. Kossakowski, T. Lis, *Synthesis and structural studies of novel Cu(II) complexes with hydroxy derivatives of benzo[b]furan and coumarin*, Polyhedron 43 (2012) 71.
IF=2.6
- P20 **A. Drzewiecka**, A.E. Koziol, T. Pena Ruiz, M. Fernandez Gomez, M. Struga, J. Kossakowski, K. Ostrowska, T. Lis, *Derivatives of benzo[b]furan. Part II. Structural studies of derivatives of 2- and 3-benzo[b]furancarboxylic acids*, Struct. Chem. 23 (2012) 1617.
IF=1.7
- P21 T. Pena Ruiz, **A. Drzewiecka**, A.E. Koziol, M. Fernandez Gomez, K. Ostrowska, M. Struga, J. Kossakowski, *Derivatives of benzo[b]furan. Part I. Conformational studies of khellinone and visnaginone*, Struct. Chem. 23 (2012) 1573.
IF=1.7
- P22 M.T. Klepka, **A. Drzewiecka**, A. Wolska, W. Ferenc, *XAS studies on Cu(II) complexes with derivatives of phenoxyacetic and benzoic acids*, Chem. Phys. Lett. 553 (2012) 59.
IF=2.8
- P23 E. Mendyk, **A. Drzewiecka**, A. Pachuta-Stec, T. Lis, A.E. Koziol, *Self-assembly of amides of endo-3-(3-methylthio-1H-1,2,4-triazol-5-yl)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylic acid directed by N-amide substituents*, Struct. Chem. 22 (2011) 211.
IF=1.7
- P24 M. Struga, B. Mirosław, M. Pakosinska-Parys, **A. Drzewiecka**, P. Borowski, J. Kossakowski, A.E. Koziol, *Synthesis, characterization and supramolecular synthons in crystals of new derivatives of 10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0-2,6]dec-8-ene-3,5-dione*, J. Mol. Struct. 965 (2010) 23.
IF=3.8
- P25 P. Borowski, **A. Drzewiecka**, M. Fernández-Gómez, M.P. Fernández-Liencres, T. Peña Ruiz, *A new, reduced sets of scaling factors for both SQM and newly proposed ESFF methods have been developed*, Vib. Spect. 52 (2010) 16.
IF=2.5
- P26 P. Borowski, **A. Drzewiecka**, M. Fernández-Gómez, M.P. Fernández-Liencres, T. Peña Ruiz, *An effective scaling frequency factor method for harmonic vibrational frequencies: The factors' transferability problem*, Chem. Phys. Lett. 465 (2008) 290.
IF=2.8
- P27 **A. Drzewiecka**, A.E. Koziol, M. Lowczak, T. Lis, *Poly[tetraaquadi- μ_6 -citrate-tetracopper(II)]: a redetermination*, Acta Cryst. E63 (2007) m2339.
IF=0.9

P28 **A. Drzewiecka**, K. Stepniak, A. Barcicka, A.E. Koziol, *Poly[[pentaquasulfato- μ_4 -(R,R)-tartrato-dicadmium(II)] trihydrate]*, Acta Cryst. C63 (2007) m346.

IF=0.8

Impact factor (IF) czasopism, liczony zgodnie z punktacją za rok 2022

5.2. Recenzje prac naukowych

- Dalton Transaction 2020
- Journal of Nanomaterials 2020
- Journal of Inorganic Biochemistry 2023–2018
- New Journal of Chemistry 2021, 2020, 2017
- Journal of Molecular Structure 2022, 2020, 2017, 2014
- Molecules 2017
- Acta Crystallographica C 2022
- International Journal of Organic Chemistry 2017
- Acta Physica Polonica A 2019
- Current HIV Research 2016

5.3. Seminaria i wykłady

Wyznaczanie struktury cząsteczek bioaktywnych kompleksów metali z zastosowaniem absorpcji promieniowania synchrotronowego – wykład zaproszony, 64 Zjazd Naukowy PTChem, Lublin, **11-16.09.2022**

Synthesis and structural characterization of bioactive Cu(II) complexes with thiourea derivatives – wykład w ramach sesji sprawozdawczej IFPAN za rok 2020, **18.02.2021**

Badania reakcji kompleksowania aktywnych biologicznie ligandów organicznych z zastosowaniem laboratoryjnych i synchrotronowych metod spektroskopowych, **wykład zaproszony**, Nauka i przemysł – metody spektroskopowe, nowe wyzwania i możliwości, Lublin, **25-27.06.2019**

Structural studies of metal-organic ligand complexes using X-ray absorption spectroscopy – wykład zaproszony, 11th Polish Meeting of Synchrotron Radiation Users (KSUPS) Chorzów, Polska, **15-20.06.2015**

Basics of Infrared Spectroscopy and CSD database overview, Seminarium Rentgenowskie IF PAN - **2.06.2015**

Absorpcja promieniowania rentgenowskiego narzędziem do poznawania świata w skali atomowej, **wykład zaproszony**, Nauka i przemysł - metody spektroskopowe w praktyce, Lublin, **12-14.06.2012**

Struktura potencjalnych ligandów O-donorowych i ich kompleksów organicznych z jonami metali - wystąpienie autorów wyróżnionych prac doktorskich, Wydział Chemii UMCS, Lublin, **6-7.02.2012**

5.4. Ustne komunikaty konferencyjne

Synthesis, structural characterization and biological activity evaluation of novel Cu(II) complexes with 3-(trifluoromethyl)phenylthiourea derivatives, The 15th International School and Symposium on Synchrotron Radiation in Natural Science, Kraków, **22-25.08.2022**

Synteza, struktura oraz właściwości biologiczne kompleksów miedzi(II) z pochodnymi tiomocznika, Zjazd naukowy PTCHEM, Warszawa, **2-6.09.2019**

Struktura nowych kompleksów miedzi(II) i cynku(II) z pochodnymi benzofuranu – badania z wykorzystaniem absorpcji i dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego, IX Krajowe Sympozjum Użytkowników Promieniowania Synchrotronowego, Warszawa, **26-27.09.2011**

Ponadto zaprezentowałam osobiście ponad 10 plakatów na konferencjach krajowych i zagranicznych.

5.5. Nagrody

Nagroda za wysoko cytowany artykuł w roku 2019 - *Antimicrobial and Anti-biofilm Activity of Thiourea Derivatives Incorporating a 2-Aminothiazole Scaffold*, Chem. Pharm. Bull. 63 (2015) 225 -przyznana przez Editorial Committee of Academic Journals, the Pharmaceutical Society of Japan, luty **2020**

Nagroda Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcie naukowe opublikowane w J. Inorg. Biochem. 8 (176) 2017 (praca [H4](#)), Warszawa **2018**

5.6. Granty

Kierownik dwóch zadań w ramach projektu EAgLE (otrzymany w konkursie FP7-REGPOT 2012-2013-1), **2013-2016**, w ramach dwóch pakietów zadaniowych (zatrudnianie specjalistów i organizacja warsztatów)

Kierownik i wykonawca projektów badawczych realizowanych na źródłach promieniowania synchrotronowego. Wyniki badań zrealizowane w MAX-Lab w Lundzie oraz na synchrotronie Elettra w Trieście zostały zaprezentowane w pracach [H2-H6](#), [H9](#). Badania te były częściowo finansowane z projektu EAgLE z pakietu zadaniowego Twinning. Szczegółowy opis projektów zrealizowanych na źródłach synchrotronowych przedstawiłam w załączniku 4.

Wykonawca w ramach projektu P402/S (grant SONATA4 otrzymany w konkursie NCN), **2013-2017** – syntezy kompleksów z miedzią i srebrem, pomiary i analiza widm IR, testowanie aparatury do zakupu (spektrometr IR, młynek kulowy)

5.7. Budowa stanowiska doświadczalnego do syntezy i charakteryzacji kompleksów metali z ligandami organicznymi

Od momentu zatrudnienia w IF PAN, starałam się stworzyć stanowisko, które umożliwiłoby otrzymywanie i charakteryzację bioaktywnych kompleksów. Była to nowa tematyka w Zespole SL1.2, w którym pracowałam. Pierwszym krokiem był zakup wielopozycyjnego mieszadła z płytą grzewczą, szkła laboratoryjnego i podstawowych odczynników. Zestaw ten umożliwił mi otrzymywanie kompleksów metodą syntezy bezpośredniej. Specjalistyczne warunki otrzymywania układów metal-ligand organiczny uzyskałam dopiero budując zestaw do syntez elektrochemicznych. Dzięki zastosowaniu metody elektrochemicznej otrzymywałam kompleksy metali przejściowych z ligandami zawierającymi podstawniki trudne do deprotonacji, jak grupa hydroksylowa. W kolejnych latach, w ramach grantu SONATA, w którym byłam głównym wykonawcą, zostały zakupione autoklawy oraz młynek kulowy. Te urządzenia umożliwiły mi syntezę kompleksów za pomocą metody hydrotermalnej oraz mechanicznej.

Problemem pozostawała charakteryzacja strukturalna produktów reakcji kompleksowania ze względu na braki sprzętowe. W pierwszych latach mojej pracy w IF PAN, przeprowadzałam pomiary widm FTIR u dr. Jacka Szczepkowskiego z Zespołu Spektroskopii Laserowej IF PAN oraz na Wydziale Chemii UMCS w laboratorium prof. Anny Kozioł, w ramach kilkudniowych wyjazdów. W roku 2014, z mojej inicjatywy, w ramach grantu SONATA został zakupiony spektrometr FTIR wyposażony w przystawkę ATR z kryształem z diamentu. Dzięki przystawce ATR skrócił się czas jaki poświęcałam na przygotowywanie próbek. Wcześniej wykonywałam pomiary transmisyjne, co wymuszało przygotowanie próbek w formie pastylek będących mieszaniną badanego związku i bromku potasu. Rejestrując widmo metodą ATR potrzebna mi była niewielka ilość kompleksu, którego nie poddawałam żadnej obróbce. Ma to ogromne znaczenie w przypadku charakteryzacji próbek biologicznych, które w trakcie ucierania czy poddawania działaniu wysokiego ciśnienia mogą zmieniać strukturę czy wręcz ulegać rozpadowi.

Dzięki zastosowaniu spektroskopii w podczerwieni mogłam śledzić przebieg reakcji kompleksowania, określać czystość otrzymanego związku oraz wstępnie charakteryzować kompleksy. Zaczęłam też starać się o zakup spektrometru UV-Vis. W roku 2016 koordynowałam zakup spektrometru SHIMADZU UV-2600Plus (zakupiony w ramach pieniędzy statutowych). Pomiar widm dla badanych przeze mnie kompleksów w formie roztworów przeprowadzałam metodą transmisyjną. Dodatkowy zakup sfery całkującej pozwolił mi stosować metodę odbiciową (DRS, ang. *Diffuse Reflectance Spectroscopy*) do badania kompleksów zarówno w formie roztworów, jak i w formie proszków w szerokim zakresie spektralnym, od 220 do 1400 nm. Analiza położenia pasm i ich intensywności, na widma elektronowych, dostarczała mi informacji o geometrii kompleksu.

Oba spektrometry wykorzystałam do przeprowadzenia badań prezentowanych w artykułach [H1-H9](#). Warto nadmienić, iż oba urządzenia zostały umieszczone w laboratorium chemicznym utworzonym - w ramach projektu EAgLE – dla spektrometru XPS. W artykule [H1](#) pokazałam zastosowanie rentgenowskiej spektroskopii fotoelektronów do badania kompleksów (widma szerokie – wyznaczanie stechiometrii kompleksów, widma wysoko rozdzielcze – zmiany strukturalne w układzie ligand-kompleks). Zarówno spektrometr ATR-FTIR jak i spektrometr

UV-Vis wykorzystywane są do badania związków koordynacyjnych jak również innych próbek otrzymywanych i charakteryzowanych przez grupy badawcze w obrębie Instytutu Fizyki PAN.

W trakcie prowadzonych przeze mnie badań po uzyskaniu stopnia doktora nabyłam doświadczenia w zarządzaniu multidyscyplinarnym projektem, zbudowałam stanowisko do syntezy i charakteryzacji kompleksów metali z ligandami organicznymi, nawiązałam współpracę z ośrodkami synchrotronowymi oraz dzięki stosowaniu szeregu metod badawczych wyznaczałam struktury cząsteczek kompleksów dla próbek w formie monokryształów, proszków jak i roztworów. Zdobyte doświadczenie otwiera mi nowe ścieżki badawcze. Obecnie interesuje mnie nanoszenie kompleksów na powierzchnię implantów. Powlekane płytki będą wytwarzane pod kątem ich aktywności biologicznej, jak hamowanie tworzenia się biofilmów bakteryjnych czy biokompatybilności z komórkami kostnymi. Tego typu próbki można badać z zastosowaniem spektroskopii ATR-IR, UV-Vis, XPS w laboratorium IF PAN oraz na synchrotronie Solaris w Krakowie.

.....
(podpis wnioskodawcy)