

Wydział Chemii
Uniwersytet Opolski
ul. Oleska 48,
45-052 Opole
(nazwa i dane adresowe podmiotu habilitującego,
wybranego do przeprowadzenia postępowania)

za pośrednictwem:

Rady Doskonałości Naukowej
pl. Defilad 1
00-901 Warszawa
(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)

Agnieszka Jabłońska-Wawrzycka
(imię i nazwisko wnioskodawcy)

Instytut Chemii
Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
(miejsce pracy/jednostka naukowa)

Wniosek

z dnia 03.03.2023 roku

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie **nauk ścisłych i przyrodniczych** w dyscyplinie¹ **nauki chemiczne**.

Określenie osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora
habilitowanego

Związki koordynacyjne Mn i Ru z pochodnymi azoli i azyn oraz ich potencjalne możliwości aplikacyjne (monotematyczny cykl publikacji)

Wnioskuje – na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie
wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.) – aby komisja habilitacyjna podejmowała
uchwałę w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w głosowaniu **tajnym/jawnym***²

Zostałam poinformowana, że:

*Administratorem w odniesieniu do danych osobowych pozyskanych w ramach
postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego jest Przewodniczący
Rady Doskonałości Naukowej z siedzibą w Warszawie (pl. Defilad 1, XXIV piętro, 00-901
Warszawa).*

¹ Klasyfikacja dziedzin i dyscyplin wg. rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 września 2018 r. w sprawie dziedzin nauki i dyscyplin naukowych oraz dyscyplin w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r. poz. 1818).

² * Niepotrzebne skreślić.

Kontakt za pośrednictwem e-mail: kancelaria@rdn.gov.pl, tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu. Dane osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c) Rozporządzenia UE 2016/679 z dnia z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220–221 oraz art. 232–240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.

Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest na stronie www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html

Agnieszka Jabłońska - Wątrzycka
(podpis wnioskodawcy)

Załączniki:

Załącznik Nr 1 - Dane wnioskodawcy

Załącznik Nr 2 – Kopia dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora

Załącznik Nr 3 – Autoreferat przedstawiający opis kariery zawodowej oraz istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, w szczególności zagranicznej, wraz z kopiami dokumentów potwierdzających określone osiągnięcia, w szczególności dotyczące staży naukowych, publikacji powstałych w wyniku prowadzenia badań w więcej niż jednej jednostce naukowej

Załącznik Nr 4 – Wykaz osiągnięć naukowych, stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny

Załącznik Nr 5 – Dwa nośniki elektroniczne, zawierające pełną dokumentację



AUTOREFERAT

*Związki kompleksowe Mn i Ru
z pochodnymi azoli i azyn oraz ich
potencjalne możliwości aplikacyjne*

Agnieszka Monika Jabłońska-Wawrzycka

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych
Instytut Chemii

2023 r.

1. Imiona i nazwisko

Agnieszka Monika JABŁOŃSKA - WAWRZYCKA

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne (z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej).

Magister chemii	Kielce 2000, Akademia Świętokrzyska, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, kierunek Chemia, praca pt. „Kompleksy Mn(II) i Cd(II) z 4-metylo-5-karboksyaldehydoimidazolem”, promotor: dr Barbara Barszcz
Doktor nauk chemicznych	Kraków 2005, Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii, rozprawa doktorska pt. „Charakterystyka fizykochemiczna i strukturalna kompleksów kadmu(II) z wybranymi bioligandami”, promotor: prof. dr hab. Stanisław A. Hodorowicz

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych (Szczegółowe dane dot. zatrudnienia i ważniejszych funkcji):

Historia zatrudnienia:	
październik 2000 – wrzesień 2001	Akademia Świętokrzyska, Instytut Chemii, Zakład Chemii Nieorganicznej, Stanowisko - Asystent stażysta
październik 2001 – wrzesień 2005	Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii, Doktorantka
grudzień 2006 – obecnie	Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Instytut Chemii, Zakład Syntezy i Badań Strukturalnych, pracownik badawczo-dydaktyczny, Stanowisko - Adiunkt

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w 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.).**4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego****ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE Mn I Ru Z POCHODNYMI AZOLI I AZYN ORAZ ICH POTENCJALNE MOŻLIWOŚCI APLIKACYJNE****4.2. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe**

W skład mojego osiągnięcia naukowego wchodzi cykl 14 publikacji w czasopismach uwzględnionych w bazie *Journal Citation Report* (JCR) oraz jeden współautorski patent. W dziewięciu pracach jestem autorką korespondującą, natomiast w ośmiu pierwszą autorką, a w trzech, drugą autorką. W pracy **H1** jestem współautorką **rozdziału 4** poświęconego możliwościom aplikacyjnym wybranych związków kompleksowych w świetle ich właściwości przeciwnowotworowych, przeciwbakteryjnych i mimetycznych.

Praca **H14** jest współautorskim patentem dotyczącym opracowania procedury syntezy rutenowego kompleksu. We wszystkich pracach byłam inicjatorką/współinicjatorką koncepcji badań oraz organizatorem lub współorganizatorem zespołów badawczych realizujących zaplanowane zadania badawcze. Zgodnie z analizą bibliometryczną, sumaryczny współczynnik oddziaływania (wg listy *Journal Citation Report*) dla zestawionych prac **H1-H15** wynosi **IF = 69,914**, a odpowiadająca im punktacja MNiSW stanowi **1129** punktów.

Komentarz do publikacji **H1-H15** przedstawiony w autoreferacie służy omówieniu istotnych aspektów, prowadzonych w pracach badań, w formie zwięzłego podsumowania poprzedzonego wstępem i zakończonego najważniejszymi cytowaniami. Oryginalne publikacje, zawierające zarówno opis metodologii, jak i szczegółowe dane liczbowe oraz rysunki, tabele, schematy i materiały dodatkowe zostały zebrane w załączniku Nr 5 (wersja elektroniczna). Tematyka prezentowanych badań oraz ich wyniki, przedstawione w pracach **H1-H15** nie były przedmiotem mojej dysertacji doktorskiej.

[H1] COORDINATION CHEMISTRY REVIEWS; Recent advances in coordination chemistry of metal complexes based on nitrogen heteroaromatic alcohols. Synthesis, structures and potential applications.; J. Masternak, M. Zienkiewicz-Machnik, M. Kowalik, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, P. Rogala, A. Adach, B. Barszcz; 2016; 327-328; 242-270;

IF = 13,324 MNiSW 50

Jestem współautorką jednego z rozdziałów 4. *Biological aspects of N-heteroaromatic alcohol complexes*. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na tworzeniu koncepcji rozdziału 4 pracy, napisaniu i zredagowaniu rozdziału 4 oraz podsumowania i wniosków w tym zakresie, współtworzeniu całego manuskryptu w zakresie bazy literaturowej oraz dyskusji dotyczącej zależności między strukturą a właściwościami magnetycznymi.

[H2] SPECTROCHIMICA ACTA PART A-MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY; Eight- and six-coordinated Mn(II) complexes of heteroaromatic alcohol and aldehyde: Crystal structure, spectral, magnetic, thermal and antibacterial activity studies; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, B. Barszcz, M. Zienkiewicz, M. Hodorowicz, J. Jezierska, K. Stadnicka, Ł. Lechowicz, W. Kaca; 2014; 129; 632-642;

IF = 2,353 MNiSW 30

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na tworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, wykonaniu pomiarów TG, pomiarów podatności magnetycznej, wykonaniu pomiarów X-ray lub współudziale w wykonaniu pomiarów X-ray, określeniu struktur krystalicznych, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań, analizie, interpretacji i opisie struktur molekularnych i krystalicznych, pisaniu i redakcji oryginalnego manuskryptu, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

[H3] DALTON TRANSACTIONS; Effective catalytic disproportionation of aqueous H₂O₂ with di- and mono-nuclear manganese(II) complexes containing pyridine alcohol ligands; M. Zienkiewicz, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, J. Szlachetko, Y. Kayser, K. Stadnicka, W. Sawka-Dobrowolska, J. Jezierska, B. Barszcz, J. Sa; 2014; 43; 8599-8608;

IF = 4,197 MNiSW 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, wykonaniu pomiarów TG, pomiarów podatności magnetycznej, współudział w wykonaniu pomiarów X-ray, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań, analizie i interpretacji struktury molekularnej i krystalicznej, współudziale w napisaniu charakterystyki fizykochemicznej i opisanu struktury związku (dotyczy **[Mn-pyOH-Cl]₂**).

[H4] DALTON TRANSACTIONS; A novel single-site manganese(II) complex of a pyridine derivative as a catalase mimetic for disproportionation of H₂O₂ in water; M. Zienkiewicz, J. Szlachetko, C. Lothschutz, M. Hodorowicz, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, J. Sa, B. Barszcz; 2013; 42; 7761-7767;

IF = 4,097 MNiSW 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy w zakresie planowania badań i syntezy, współudziale w wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, FT-RS, pomiarów podatności magnetycznej, współudziale w wykonaniu pomiarów X-ray, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań, analizie i interpretacji struktury molekularnej i krystalicznej, współudziale w napisaniu charakterystyki fizykochemicznej i opisanu struktury związku.

[H5] JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY; Thermoanalytical study of selected transition bivalent metal complexes with 5-carbaldehyde-4-methylimidazole; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, M. Zienkiewicz, B. Barszcz, P. Rogala; 2012; 109; 735-743;

IF = 1,982 MNiSW 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, FT-RS, wykonaniu pomiarów TG, pomiarów podatności magnetycznej, wykonaniu analiz, opracowaniu, interpretacji i dyskusji wyników badań, pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

[H6] INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES; Tuning the anti-biofilm activity of manganese(II) complexes: linking the biological effectiveness of heteroaromatic complexes of alcohol, aldehyde, ketone and carboxylic acid with structural effects and redox properties; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala,

G. Czerwonka, S. Michałkiewicz, M. Hodorowicz; K. Gałczyńska, B. Cieślak, P. Kowalczyk; 2021; 22; 4847;

IF = 4,556 MEiN 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, pomiarów TG, pomiarów podatności magnetycznej, pomiarów voltamperometrycznych, wykonaniu pomiarów X-ray, określeniu struktury kompleksu Mn, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań chemicznych i biologicznych, analizie, interpretacji i opisie struktury molekularnej i krystalicznej, wykonaniu analizy powierzchni metodą Hirshfelda, pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

[H7] JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY; Thermal behavior of manganese(II) complexes with pyridine-2,3-dicarboxylic acid; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, M. Zienkiewicz, M. Hodorowicz, P. Rogala, B. Barszcz; 2012; 110; 1367-1376;

IF = 1,982 MNiSW 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, FT-RS, pomiarów TG, pomiarów podatności magnetycznej, współudziale w wykonaniu pomiarów X-ray, określeniu struktur krystalicznych, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań, analizie, interpretacji i opisie struktur molekularnych i krystalicznych, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

[H8] JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE; Synthesis, crystal structure and cytotoxic activity of ruthenium(II) piano-stool complex with N,N-chelating ligand; P. Rogala; **A. Jabłońska-Wawrzycka**, K. Kazimierczuk, A. Borek, A. Błażejczyk, J. Wietrzyk, B. Barszcz; 2016; 1126; 74-82;

IF = 1,753 MNiSW 20

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, współudziale w wykonaniu widm FT-IR i UV-Vis, współudziale w analizie, opracowaniu i dyskusji wyników, analizie, interpretacji i opisie struktury molekularnej i krystalicznej, współudziale w napisaniu i redakcji pracy, odpowiedzi na recenzje.

[H9] DALTON TRANSACTIONS; Ruthenium complexes in different oxidation states: synthesis, crystal structure, spectra and redox properties; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, S. Michałkiewicz, M. Hodorowicz, B. Barszcz; 2013; 42; 6092-6101;

IF = 4,097 MNiSW 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, UV-Vis, pomiarów podatności magnetycznej, pomiarów woltamperometrycznych, wykonaniu pomiarów X-ray, określeniu struktur kompleksów Ru, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań, analizie, interpretacji i opisie struktur molekularnych i krystalicznych, pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

[H10] INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES; Ruthenium Complexes with 2-Pyridin-2-yl-1H-benzimidazole as Potential Antimicrobial Agents: Correlation Between Chemical Properties and Anti-biofilm Effects; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, G. Czerwonka, K. Gałczyńska, M. Drabik, M. Dańczuk; 2021, 22; 10113;

IF = 4,556 MEiN 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu pomiarów woltamperometrycznych, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań chemicznych i biologicznych, wykonaniu analizy powierzchni metodą Hirshfelda, pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

[H11] CHEMISTRY&BIODIVERSITY; Synthesis, physicochemical characterisation and antimicrobial evaluation of ruthenium complexes with heteroaromatic carboxylic acids; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, G. Czerwonka, S. Michałkiewicz, M. Hodorowicz, B. Barszcz; 2019; 16; e1900403;

IF = 2,039 MNiSW 70

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, UV-Vis, pomiarów podatności magnetycznej, pomiarów woltamperometrycznych, wykonanie pomiarów X-ray, określenie struktur kompleksów Ru, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań chemicznych i biologicznych, analizie, interpretacji i opisie struktur molekularnych i krystalicznych, wykonaniu analizy powierzchni metodą Hirshfelda, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

[H12] MOLECULES; Ruthenium(IV) complexes as potential inhibitors of bacterial biofilm formation; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, G. Czerwonka, S. Michałkiewicz, M. Hodorowicz, P. Kowalczyk; 2020; 25; 4938;

IF = 3,267 MNiSW 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu analizy

CHN, widm FT-IR, UV-Vis, pomiarów podatności magnetycznej, pomiarów woltamperometrycznych, wykonaniu pomiarów X-ray, określeniu struktur kompleksów Ru, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań chemicznych i biologicznych, analizie, interpretacji i opisie struktur molekularnych i krystalicznych, wykonaniu analizy powierzchni metodą Hirshfelda, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

[H13] BIOFOULING; A benzimidazole-based ruthenium(IV) complex inhibits *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by interacting with siderophores, and the cell envelope, and inducing oxidative stress; G. Czerwonka, D. Gmiter, A. Guzy, P. Rogala, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, A. Borkowski, T. Cłapa, D. Narożna, P. Kowalczyk, M. Syczewski, M. Drabik, M. Dańczuk, W. Kaca; 2019; 35; 59-74;

IF = 2,351 MNiSW 70

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w stworzeniu koncepcji pracy i określeniu części celów badawczych, syntezie, dokonaniu charakterystyki fizykochemicznej (CHN, widma FT-IR, UV-Vis, podatność magnetyczna), współudziale w napisaniu pracy (w zakresie części chemicznej oraz wstępu).

[H14] PATENT RP **PL 228177**; Nowy chlorkowy związek koordynacyjny rutenu(IV) i sposób wytwarzania jego krystalicznej postaci; **A. Jabłońska-Wawrzycka**, P. Rogala; 2018;

MNiSW 30

Mój wkład w powstanie patentu polegał na zaplanowaniu doświadczeń, syntezy kompleksu rutenu, współudziale w wykonaniu pomiarów, dokonaniu charakterystyki fizykochemicznej i strukturalnej, analizie wyników i ich interpretacji, współudziale w napisaniu i zredagowaniu patentu.

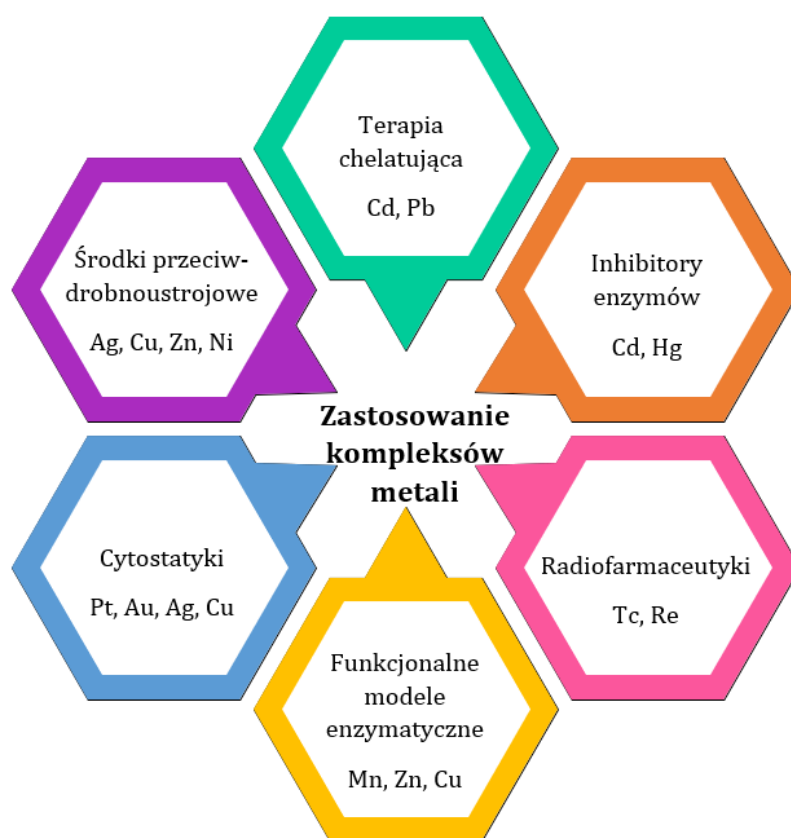
[H15] MOLECULES; Synthesis, characterization and biological investigations of half-sandwich ruthenium(II) complexes containing benzimidazole moiety; P. Rogala, **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, G. Czerwonka, K. Kazimierczuk, K. Gałczyńska, S. Michałkiewicz, J. Kalinowska-Tłuścik, M. Karpiel, K. D. Klika; 2023; 28; 40;

IF = 4,927 MEiN 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy i określeniu celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezy, współudziale w wykonaniu analizy CHN, widm FT-IR, UV-Vis, pomiarów woltamperometrycznych, wykonaniu analiz, opracowaniu i dyskusji wyników badań chemicznych i biologicznych, deponowaniu danych rentgenostrukturalnych w bazie CCDC, analizie, interpretacji i opisie struktur molekularnych i krystalicznych, wykonaniu analizy powierzchni metodą Hirshfelda, współudziale w pisaniu i redakcji pracy, korespondencji z redakcją czasopisma (autor korespondencyjny) i odpowiedzi na recenzje.

WPROWADZENIE I UZASADNIENIE PODJĘTYCH BADAŃ

Moje zainteresowania naukowe obejmują współczesną chemię koordynacyjną metali bloku *d* i możliwości zastosowania małowcząsteczkowych związków kompleksowych z ligandami N-heteroaromatycznymi. Zainteresowanie związkami kompleksowymi od lat utrzymuje się na stałym i znacznym poziomie, nie tylko ze strukturalnego punktu widzenia, ale także z powodu interesujących właściwości i praktycznych zastosowań. Intensyfikację badań nad kompleksami metali przejściowych notuje się w ostatnich trzech dekadach wraz z rozwojem biologii molekularnej, chemii medycznej, medycyny czy inżynierii materiałowej. Przytoczone zastosowania stanowią jedynie skromne uzasadnienie tezy o potrzebie dalszego rozwijania tematyki kompleksów. Schemat 1 ilustruje niektóre z najistotniejszych obszarów ich wykorzystania.



Schemat 1. Wybrane obszary zastosowań związków kompleksowych.

Dobroczynne działanie jonów metali znane jest już od czasów starożytnych. Korzenie sztuki leczniczej nazwanej metaloterapią, polegającej na wykorzystywaniu własności metali, sięgają orientalnej medycyny ajurwedyjskiej. W epoce renesansu kontynuował ją Paracelsus, ojciec nowożytnej medycyny. Wierzone, że metale dzięki swoim właściwościom fizykochemicznym mogą wpływać na nasz organizm i zapobiegać chorobom. Sole metali przejściowych mają długą historię jako środki przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe. Powszechnie wiadomo, że jony srebra, złota i miedzi oraz ich związki działają bakterioobójczo, antyseptycznie, przeciwzapalnie i ściągająco, dzięki czemu ułatwiają gojenie się ran. Szeroko stosowane były także związki żelaza jako lek zwalczający anemię. Wiele spośród jonów metali jest naturalnie obecnych w żywych organizmach, a ich udział jest niezbędny w ważnych procesach

życiowych. Jony metali odgrywają rolę katalityczną, strukturalną czy stabilizującą. Uczestniczą w procesach biochemicznych, związanych z przeniesieniem elektronu czy stabilizacją struktur białkowych. W celach diagnostycznych lub terapeutycznych wprowadzane są metale obce bądź ich związki koordynacyjne. Szczególne miejsce zajmują związki kompleksowe metali z ligandami nieorganicznymi i organicznymi, wykorzystywane do celów medycznych. Warto wspomnieć chociażby o kompleksie technetu $[Tc(CNR)_6]^+$ zawierającym izotop ^{99m}Tc . Kompleks jest selektywnie wchłaniany przez mięsień sercowy, co pozwala na obrazowanie tego narządu. Jednym z ważnych leków jest kompleks Pt(II) (*cis*-Pt), wykazujący działanie cytostatyczne w chemioterapii kilku rodzajów nowotworów złośliwych, takich jak: rak jądra, płuca, pęcherza moczowego, jajnika, szyjki i trzonu macicy oraz głowy i szyi. Obecnie wykorzystywane w chemioterapii (guzy lite) są także analogi *cis*-platyny w postaci oksaliplatyny, karboplatyny, laboplatyny, heptaplatyny czy nedaplatyny. Obiecujące wyniki uzyskano również w klinicznych badaniach pikoplatyny, satraplatyny i BBR 3464. Nie należy zapominać o wysokiej skuteczności kompleksów rutenu(III), miedzi(II) złota(III) czy srebra(I) w działaniu przeciwnowotworowym [1–4]. Zastosowanie w medycynie znalazł także kompleks Au(III) z tetra-*O*-acetylotioglukozą (auranofina), podawany doustnie na reumatoidalne zapalenie stawów. Inne leki, zawierające Au(III) w swoim składzie to aurotioglukoza, tiosiarczan złota, tiojabłczan sodowo-złoty, aurotiobenzimidazol sodowy czy tioglikoloanilid złotowy. Są one stosowane w łuszczycowym zapaleniu stawów, toczeniu i błoniastym zapaleniu kłębuszków nerkowych. Innym zastosowaniem związków koordynacyjnych metali jest ich wykorzystywanie jako modeli do badań nad układami biologicznymi np. enzymatycznymi/katalitycznymi bądź jako syntetyczne odpowiedniki. Zatem badania nad chemią kompleksów metali w organizmach żywych są motywowane nie tylko potrzebą opracowania nowych środków na bazie metali, ale także poznaniem i zrozumieniem procesów biologicznych na poziomie molekularnym.

Obszerne studia literaturowe w zakresie właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych kompleksów metali z interesującymi, pod względem właściwości koordynacyjnych, N-heteroaromatycznymi alkoholami pozwoliły mi na przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat badanej grupy związków oraz powiązanie chemicznych właściwości tych związków z ich biologiczną aktywnością. Projekt ten zaowocował powstaniem rozdziału 4 w artykule [H1]. Chociaż N-heteroaromatyczne alkohole posiadają raczej słabą aktywność przeciwdrobnoustrojową, to w połączeniu z odpowiednimi jonami metali przejściowych tworzą kompleksy, charakteryzujące się znacznym działaniem przeciwdrobnoustrojowym. Takie kompleksy muszą spełnić kilka wymagań pod względem ich aktywności biologicznej: (i) posiadać niską masę cząsteczkową (bardziej korzystna niż organiczne związki makrocząsteczkowe); (ii) wykazywać wystarczająco wysoką stabilność termodynamiczną; (iii) charakteryzować się stabilnością hydrolityczną; (iv) przyjmować kationową formę kompleksów; (v) dobrze rozpuszczać się w wodzie; (vi) ulegać pasywnej dyfuzji przez błonę komórkową. Biorąc pod uwagę te kryteria, proponuje się kompleksy N-heteroaromatycznego alkoholu jako alternatywę dla obecnie stosowanych środków przeciwdrobnoustrojowych. Skuteczność przedstawionych ligandów można modyfikować poprzez koordynację z jonami srebra(I), kobaltu(II), miedzi(II), cynku(II), manganu(II) i niklu(II). Prezentowany przegląd [H1] pokazuje najnowsze

osiągnięcia w tej dziedzinie. Szczególną uwagę poświęciłam biologicznym aspektom wybranych kompleksów metali z N-heteroaromatycznymi alkoholami: (i) aktywności przeciwdrobnoustrojowej; (ii) aktywności cytotoksycznej; (iii) właściwościom mimetycznym *pseudo*-katalazy. W kontekście rozważanych w artykule aspektów biologicznych kompleksów metali z N-heteroaromatycznymi alkoholami wysunęłam następujące wnioski:

- (i) omawiane kompleksy wykazują znaczną lub umiarkowaną aktywność bakteriostatyczną. Jedynie w przypadku kompleksu srebra(I) zaobserwowano efekt bakteriobójczy. Kompleksy te wykazują również znaczną aktywność przeciwgrzybiczą;
- (ii) istnieją znaczące różnice w aktywności przeciwdrobnoustrojowej badanych kompleksów wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. A mianowicie selektywne zjawisko większej wrażliwości szczepów *G(+)* związane jest z budową bakterii. Jako, że patogeny Gram-dodatnie nie posiadają błony zewnętrznej, czyni je to bardziej podatnymi na wiele antybiotyków, w tym także na terapie na bazie metali;
- (iii) charakter metalicznego centrum kompleksu istotnie wpływa na jego skuteczność przeciwdrobnoustrojową. Na podstawie wartości MIC uszeregowano aktywność przeciwbakteryjną kompleksów metali wobec *S. aureus*: $Ag > Co > Zn > Cu > Mn > Ni$;
- (iv) zauważono, iż działanie przeciwbakteryjne jest zależne od ładunku kompleksu i zmniejsza się w następującej kolejności: kompleks kationowy > kompleks obojętny > kompleks anionowy;
- (v) uzyskane wyniki dowodzą wpływu pewnych cech strukturalnych kompleksów metali na ich aktywność cytotoksyczną. Kluczowe wydaje się być położenie grupy $-CH_2OH$ w pierścieniu pirydynowym oraz obecność różnej liczby hydroksyalkilopirydyn w kompleksach;
- (vi) kompleksy Mn(II) o strukturze dimerycznej i polimerycznej oparte na N-heteroaromatycznym alkoholu wykazują aktywność w reakcji dysproporcjonowania H_2O_2 . Należy podkreślić, iż związki katalizują reakcję rozkładu w środowisku wodnym, co jest istotne z biologicznego punktu widzenia. Warunkuje to ich dobrą przepuszczalność przez struktury komórkowe. Jako, że większość badanych mimetyków Mn-KAT wykazuje wysoką aktywność w rozpuszczalnikach organicznych, ta cecha wyróżnia te niskocząsteczkowe układy i czyni je obiecującą klasą materiałów.

Należy jednak zaznaczyć, iż omawiane w artykule przeglądowym właściwości przeciwbakteryjne kompleksów dotyczyły badań na formach planktonicznych bakterii, a narzędziem do ich oceny był parametr MIC. Zatem badania nie odzwierciedlały rzeczywistego wpływu związków modelowych na infekcje bakteryjne. Jeszcze do końca ubiegłego wieku utrzymywano, iż w środowisku naturalnym bakterie bytują przeważnie w formie pojedynczych, pływających komórek planktonicznych. Dziś wiadomo, że aż 99% tworzy postać biofilmu [5]. Taka forma życia drobnoustrojów stanowi ich ochronę przed niesprzyjającymi warunkami środowiska, mechanizmami odpowiedzi immunologicznej gospodarza, czy też przed bakteriostatycznym/bakteriobójczym

działaniem środków przeciwbakteryjnych. Jest więc istotnym czynnikiem patogenności bakterii. Bakteryjne biofilmy są niezwykle trudne do wyeliminowania za pomocą konwencjonalnych antybiotyków i dlatego stanowią ogromne obciążenie dla opieki zdrowotnej. Ogólnie szacuje się, że około 80% wszystkich infekcji bakteryjnych jest związanych z tworzeniem się biofilmu [6]. Struktura biofilmów sprawia, że budujące je komórki bakteryjne są prawie 1000 razy mniej wrażliwe na substancje toksyczne (antybiotyki, środki powierzchniowo czynne i dezynfekujące) niż ich planktoniczne odpowiedniki [7,8]. Biofilmy obejmują bakteryjne mikrokolonie, przylegające do powierzchni, które otoczone są lepką macierzą zewnątrzkomórkową (*extracellular matrix*, ECM). Po przyłączeniu, bakterie rozmnażają się i zakotwiczą w dość złożonych strukturach, które umożliwiają przenoszenie składników odżywczych oraz usuwanie produktów metabolizmu. Tam „nabywają zdolności komunikowania się” poprzez wytwarzanie związków sygnałowych (*quorum sensing*, QS) [9]. Nie dziwi więc fakt, iż konwencjonalna antybiotykoterapia jest w stanie wyeliminować tylko niektóre komórki planktoniczne [7,8]. W XXI wieku w niewyobrażalnym stopniu narasta problem globalnej oporności bakterii na antybiotyki. Oporność drobnoustrojów jest konsekwencją nie tylko masowego stosowania antybiotyków, w tym ich często nieuzasadnionego lub nadmiernego stosowania, ale także zdolności patogenów do przystosowania się do różnych warunków i rozwoju mechanizmów samoobrony, takich jak życie w społeczności nazywanej biofilmem [9–12]. Zwalczenie tego zagrożenia jest priorytetem nie tylko dla Europejskiej Agencji Leków, ale także dla Światowej Organizacji Zdrowia. W 2017 roku grupa międzynarodowych ekspertów pod kierownictwem WHO opublikowała listę 12 lekoopornych bakterii, które wymagają natychmiastowego działania ze strony społeczności naukowej, w celu opracowania nowych antybiotyków zwalczających te mikroorganizmy [13]. Lista uwzględnia podział na trzy poziomy priorytetowe wobec patogenów, a mianowicie krytyczne, wysokie i średnie, w zależności od stopnia zagrożenia zdrowia i potrzeby pozyskania nowych terapeutyków. Do szczególnie niebezpiecznych mikroorganizmów należy *Pseudomonas aeruginosa* (szczep bakterii Gram-ujemnych) – oportunistyczny patogen, wykazujący dużą łatwość w tworzeniu biofilmu. Bakteria ta w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat stała się niezwykle niebezpieczna w środowisku szpitalnym [14]. Szczep *P. aeruginosa* jest odpowiedzialny za wywoływanie różnych infekcji, często o skomplikowanym przebiegu u osób z osłabioną odpornością, np. pacjentów onkologicznych, po przeszczepach lub u osób cierpiących na mukowiscydozę. Dlatego istnieje pilna i uzasadniona potrzeba opracowania nowych związków w celu zwalczania biofilmów opornych na wiele leków. Biorąc pod uwagę powyższe zagadnienia, omawiany szczep stał się interesującym obiektem badawczym dla prowadzonych przeze mnie badań. Badacze stosują różne podejścia do identyfikacji nowych antybiotyków lub nowych związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Do tej pory zbadano i zidentyfikowano inhibitory różnych szlaków metabolicznych, peptydy o działaniu przeciwdrobnoustrojowym [15–17], a także organiczne i nieorganiczne związki syntetyczne [18–22] o działaniu przeciwbakteryjnym. Dopiero w ostatniej dekadzie podejmowane badania w zakresie przeciwbakteryjnych właściwości uwzględniały eksperymenty, obejmujące oddziaływanie kompleksów na bakteryjny biofilm. Jak dotąd w literaturze przedstawiono tylko kilkanaście artykułów na temat

wykorzystania tej grupy związków jako inhibitorów tworzenia biofilmu bakteryjnego. Rola połączeń koordynacyjnych, takich jonów jak Ag(I) [23–25], Au(III) [23,26,27], Mn(II) [28], Cu(II) [29] czy Ru(II) [30,31], w hamowaniu wzrostu biofilmu stanowi interesujący materiał badawczy z uwagi na możliwość oddziaływania z ważnymi celami biologicznymi. Określona w pracach aktywność antybiofilmowa wobec *P. aeruginosa* PAO1 i MD-49 wyrażona poprzez parametry MBEC (najniższe stężenie przy, którym nie obserwuje się wzrostu w postaci biofilmu, *minimum biofilm eradication concentration*) powoduje redukcję masy biofilmu w zakresie od 15% do 69% w badanych stężeniach. Zdecydowanie najlepsze rezultaty osiągnięto dla kompleksów z jonami srebra(I). Po sukcesie związków koordynacyjnych metali przejściowych (Ag, Cu, Ru, Au, Zn, Mn) [1,32–35] jako środków przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych, zastosowanie tej grupy związków wydaje się posiadać ogromny potencjał celem zastosowania w chemii medycznej. Istotne z medycznego punktu widzenia wydają się także badania nad związkami koordynacyjnymi ważnych biometali zawierającymi N,O-donorowe atomy, które mogą być wykorzystane do modelowania centrów aktywnych enzymów. Podjęcie tej tematyki wiąże się z poszukiwaniem nowej klasy związków małowcząstkowych o dużej efektywności w eliminowaniu wolnych rodników (ROS), ponieważ ich wysoki poziom przyczynia się do rozwoju wielu chorób, w tym nowotworowych i neurodegeneracyjnych. Dotychczas opisywane w literaturze preparaty enzymatyczne charakteryzował niski profil farmakodynamiczny i farmakokinetyczny. Powodem jest duża masa cząsteczkowa tych układów oraz ich słaba rozpuszczalność w wodzie (dobra w rozpuszczalnikach organicznych). Wymienione czynniki powodują ograniczenia w przepuszczalności przez błony komórkowe. Dlatego też kompleksy Mn(II) jako elementy naturalnych struktur enzymatycznych są uzasadnionym wyborem.

CEL REALIZOWANEGO OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Zgłębianie podjętej tematyki pozwoliło mi na usystematyzowanie aktualnej wiedzy oraz zweryfikowanie dotychczasowych poglądów (co do sposobu szacowania aktywności związków wobec patogenów), a także ukierunkowanie moich zainteresowań naukowych na możliwości wykorzystania kompleksów metali przejściowych w chemii biomedycznej. Co więcej doprowadziło do sprecyzowania celów badań realizowanych w ramach prezentowanego osiągnięcia naukowego. Niezwykle istotne **było sformułowanie problemu badawczego ujmującego wskazanie czynników** (efektów strukturalnych i właściwości), **wpływających na aktywność przeciwbakteryjną w świetle poszukiwań nowych środków antybiofilmowych opartych na związkach kompleksowych metali**. Celem niniejszego osiągnięcia **było zaprojektowanie, synteza oraz charakterystyka strukturalna i fizykochemiczna kompleksów wybranych jonów metali oraz określenie ich potencjalnych możliwości aplikacyjnych jako układów mimetycznych katalazy oraz jako inhibitorów wzrostu bakteryjnego biofilmu**. W polu moich szczególnych zainteresowań znalazły się badania nad procesami koordynacji jonów rutenu i manganu z heteroaromatycznymi ligandami N,N- i N,O-donorowymi. Tematykę badań przedstawionych w niniejszym autoreferacie charakteryzuje interdyscyplinarność, która sprzyja kompleksowości prowadzonych

badań. Poruszane aspekty wpisują się zarówno w nurt współczesnej chemii koordynacyjnej jak i medycznej. Opisanie pewnych zjawisk wymagało spojrzenia z różnych stron i zaangażowania w badania mikrobiologiczne i biochemiczne. To sprawiło, że analiza prowadzona przez pryzmat kilku czynników spowodowała, iż wyciągnięte wnioski stały się pełne. Istotnym aspektem prac badawczych było uzyskanie wiedzy na temat aktywności bakteriostatycznej (wobec Gram-ujemnych gatunków *P. aeruginosa*, *E. coli* oraz Gram-dodatniej – *S. aureus*), antybiofilmowej i/lub właściwości inhibicyjnych zsyntetyzowanych kompleksów metali, a tym samym próba określenia przydatności otrzymanych związków do celów biomedycznych. Badania dostarczyłyby nowej strategii w zakresie wykorzystania kompleksów rutenu i manganu, do zwalczania bakteryjnego biofilmu generowanego przez *P. aeruginosa*. Prezentowany w niniejszej rozprawie cykl prac, składających się na osiągnięcie naukowe, dotyczy:

- syntezy nowych związków koordynacyjnych Mn(II) i rutenu na różnych stopniach utlenienia z N,N- i N,O-donorowymi ligandami;
- charakterystyki strukturalnej (metodą dyfraktometrii na monokryształach, SC-XRD) z analizą oddziaływań międzycząsteczkowych (analiza powierzchni metodą Hirshfelda (HS)) kompleksów w krystalicznej postaci;
- pełnej charakterystyki fizykochemicznej z wykorzystaniem metod analitycznych (CHN, TG/DTG), spektroskopowych (FT-IR, FT-RS, ^1H i ^{13}C NMR, UV-Vis, EPR), elektrochemicznych (CV, DPV), magnetycznych (podatność magnetyczna);
- badania właściwości katalitycznych przy udziale wybranych kompleksów Mn(II);
- oceny przydatności kompleksów Mn i Ru jako inhibitorów wzrostu formy planktonicznej i biofilmu;
- ustalenia prawdopodobnego sposobu oddziaływania kompleksów Ru z biofilmem *P. aeruginosa*;
- poszukiwania zależności między strukturą/właściwościami a aktywnością biologiczną związków kompleksowych Ru i Mn.

W kolejnych rozdziałach szczegółowo przedstawiam następujące projekty badawcze, składające się na osiągnięcie naukowe, prezentowane w ramach postępowania habilitacyjnego:

- ❖ zastosowanie związków koordynacyjnych Mn(II) jako funkcjonalnych modeli syntetycznych *pseudo*-katalazy i potencjalnych inhibitorów tworzenia biofilmu *P. aeruginosa*;
- ❖ wykorzystanie kompleksów rutenu na różnych stopniach utlenienia jako związków hamujących wzrost biofilmu *P. aeruginosa*.

Cele szczegółowe zostały określone w rozdziałach poświęconych każdej z grup badanych związków koordynacyjnych.

Projektowanie kompleksów o cechach aktywności biologicznej

Połączenie jonów metali z ligandami może wywołać efekt synergiczny, wzmacniając tym samym właściwości biologiczne liganda bądź soli metalu. W niektórych przypadkach obserwuje się znaczną aktywność związku, nawet jeśli każdy z elementów tego układu wykazuje niewielką aktywność bądź jej brak. Zazwyczaj

wybór ligandów wiąże się z posiadaniem fragmentu „struktur uprzywilejowanych” (*priviledge structure*), wywołujących efekt terapeutyczny. Pierwszy etap planowania jest związany z opracowaniem procedury preparatyki uwzględniającej właściwości jonu metalu i liganda oraz pozwalającej na wyizolowanie związku o wysokiej czystości. Modyfikacje w strukturze molekularnej związków kompleksowych, polegające na wykorzystaniu ligandów N,N- i N,O-donorowych stwarzają możliwość sterowania właściwościami biologicznymi, obejmującymi cechy takie jak lipofilność czy wartość potencjału przenikania przez błony komórkowe. Projektowany układ modelowy powinien charakteryzować się takimi właściwościami jak niska masa cząsteczkowa czy stabilność hydrolityczna. Niezwykle istotną cechą otrzymywanych związków powinna być rozpuszczalność. W badaniach z zakresu mikrobiologii wymagana jest rozpuszczalność kompleksów w rozpuszczalnikach polarnych szczególnie w wodzie lub mieszaninie wody z 2% zawartością DMSO. Z kolei badania metodami elektrochemicznymi wymagają użycia polarnych rozpuszczalników aprotowych (acetonitryl, DMSO) lub niepolarnych. Otrzymany układ modelowy poddawany jest odpowiednim badaniom, celem dokonania pełnej charakterystyki fizykochemicznej i strukturalnej. Na tym etapie istotny jest dobór metod, potwierdzających możliwość działania związku w zakresie reakcji redoks lub zdolności do interakcji nowych kompleksów metali z wybranymi celami biologicznymi. Dobrze zdefiniowana struktura pozwala na wskazanie efektów strukturalnych wpływających na aktywność biologiczną. Uzyskanie tych informacji prowadzi do ulepszenia układów modelowych. W ten sposób chemia koordynacyjna metali przejściowych przyczynia się do opracowania nowych metod leczenia lub narzędzi diagnostycznych.

KOMPLEKSY Mn(II) JAKO MODELE MANGANOWEJ KATALAZY ORAZ INHIBITORY WZROSTU BIOFILMU *P. AERUGINOSA*

Mn, obok Cu, Fe i Zn, jest jednym z najlepiej zbadanych jonów metali spośród innych metali przejściowych i ma duże znaczenie ze względu na swoją istotną rolę w różnorodnej aktywności biologicznej [36,37]. Jest zawarty w enzymach (SOD, KAT), które odgrywają ważną rolę jako system obronny przed reaktywnymi formami tlenu. Co ciekawe, niektórzy eksperci (Katedra i Zakład Higieny UM we Wrocławiu) uważają, że związek manganu w odpowiednim stężeniu działa antyoksydacyjnie. Natomiast jeśli występuje w nadmiarze, ma odwrotny skutek. Przyczynia się do powstawania wolnych rodników (reakcja Fentona) lub wpływa hamująco na aktywność enzymów antyoksydacyjnych (inhibitor kompetencyjny). Kilka doniesień o testowanych medycznie kompleksach Mn, wykazujących działanie przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe, zostało opublikowanych wcześniej [37,38]. Mangan jako pierwiastek do zadań specjalnych wykazuje specyficzne właściwości chemiczne i biologiczne. To właśnie one determinują szeroki zakres możliwości zastosowań w zakresie chemii biomedycznej, medycyny czy chemii materiałów. Prowadzone przeze mnie badania początkowo dotyczyły projektowania kompleksów Mn(II) stanowiących modele funkcjonalne *pseudo*-katalazy (Mn-KAT) oraz potwierdzenia aktywności katalitycznej tych mimetyków. Wymienione powyżej aspekty zachęciły mnie także do podjęcia poszukiwań nowych środków antybiofilmowych opartych na związkach koordynacyjnych Mn(II). Patrząc na budowę dotychczas badanych kompleksów, wydaje się, że obecność pożądaných struktur sprzyja ich znaczącej

aktywności biologicznej. Według literaturowych doniesień grupy funkcyjne zawierające donory azotu, tlenu czy siarki odgrywają potencjalną rolę w walce z komórkami nowotworowymi i bakteriami [39,40]. Ponadto dobrze znane farmakofory takie jak imidazol i pirydyna oraz ich pochodne, są obecnie stosowane w zwalczaniu wielu chorób [41–45]. W projekcie, jako ligandy modelowe, wykorzystałam ligandy N,O-donorowe, w których imidazol i pirydyna są podstawione następującymi grupami funkcyjnymi: -OH, -CHO, -C=O, -COOH. **Badania nad związkami kompleksowymi Mn(II), których wyniki zawarto w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe, wchodzące w zakres postępowania habilitacyjnego, miały głównie na celu poszukiwanie zależności między strukturą i właściwościami a aktywnością antybiofilmową** (wpływ efektów strukturalnych/właściwości). Seria kompleksów manganu(II) z N-heteroaromatycznym alkoholem, aldehydem, ketonem i kwasem karboksylowym została zsyntetyzowana i scharakteryzowana z wykorzystaniem następujących metod:

- > rentgenowskiej analizy strukturalnej (technika dyfraktometrii na monokryształach, SC-XRD) z analizą powierzchni Hirshfelda (HS);
- > spektroskopowych: FT-IR, FT-RS, HF-EPR, RIXS, HR-XAS, XES;
- > analizy termicznej (TG/DTG);
- > wyznaczania podatności magnetycznej w temperaturze pokojowej i w zależności od temperatury (w przypadku dimeru);
- > elektrochemicznej (CV);
- > obliczeniowych kwantowo-chemicznych (DFT).

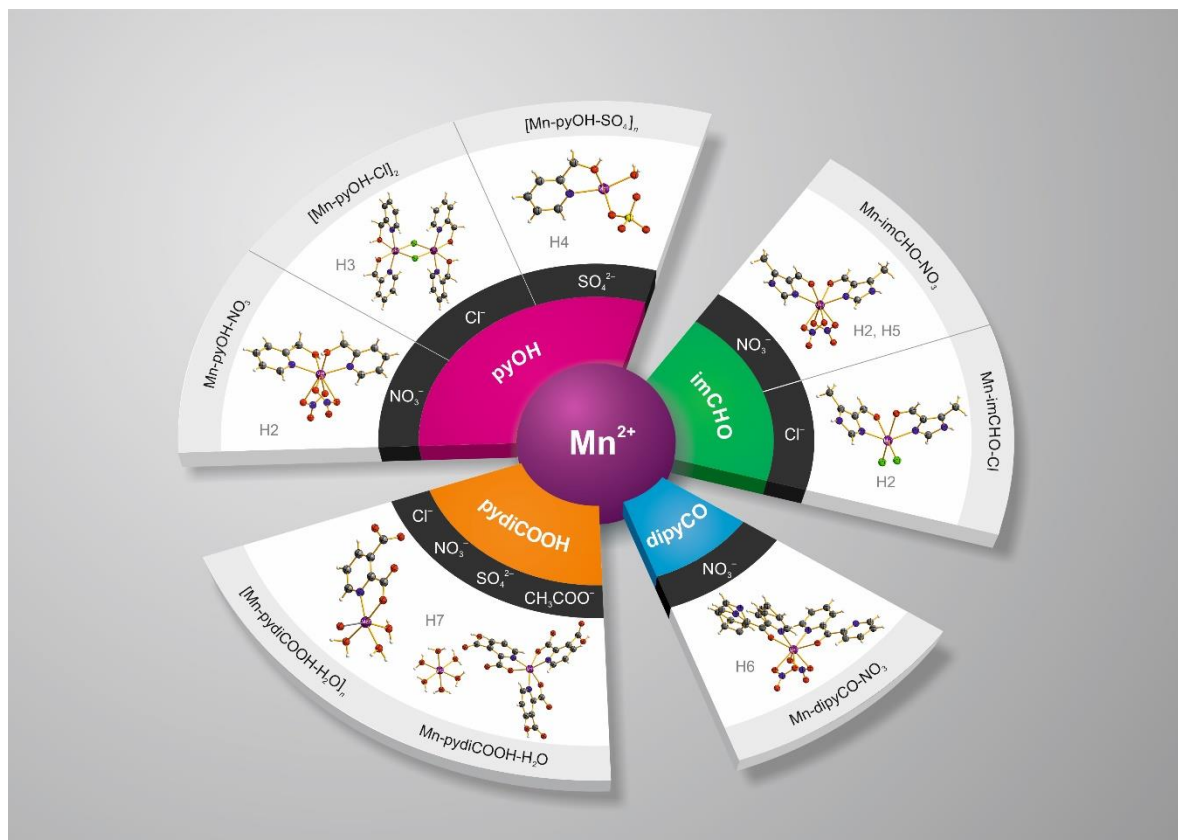
W oparciu o stosowane metody określiłam aktywność katalityczną wybranych kompleksów Mn(II) w reakcji dysproporcjonowania nadtlenu wodoru. Zbadałam także wpływ kompleksów Mn(II) na aktywność KAT (UV-Vis). Wyosobnione kompleksy Mn(II) stanowiły obiekty badań biologicznych mających na celu:

- > ocenę aktywności bakteriostatycznej i antybiofilmowej kompleksów Mn(II) (metoda wybarwiania fioletem krystalicznym, mikroskopia epifluorescencyjna (EFM));
- > badanie wpływu kompleksów Mn(II) na wydzielanie sideroforów (piowerdyny);
- > określenie cytotoksyczności względem prawidłowych komórek fibroblastów VH10.

PREPARATYKA SERII KOMPLEKSÓW Mn(II)

Badania nad procesami kompleksowania jonów Mn(II) pozwoliły na opracowanie przeze mnie nowej procedury preparatyki, polegającej na wykorzystaniu prostej metody samoskładania [H2, H3, H4, H5, H6, H7]. Stosując wodne bądź alkoholowe (EtOH, *i*-PrOH) roztwory soli metalu w postaci chlorków, azotanów(V), siarczanów(VI) lub octanów oraz alkoholowe roztwory pochodnych imidazolu lub pirydyny, badałam wpływ anionu na strukturę i właściwości otrzymanych połączeń koordynacyjnych. Reakcja zachodząca w roztworze opierała się na substytucji i utworzeniu trwałych związków chelatowych w monokrystalicznej postaci. Badając wpływ użytej soli Mn(II) w reakcji z pyOH na skład kompleksu, zauważyłam, że w zależności od anionu otrzymałam związki: monomeryczny (azotany(V)), dimeryczny (chlorki) i polimeryczny (siarczany(VI)) (Schemat 2). Interesujące obserwacje poczyniłam także w przypadku syntezy kompleksu **Mn-dipyCO-NO₃**, w której użycie nawet niewielkiej ilości wody lub mieszaniny z wodą skutkowało hydrolizą liganda prowadzącą do powstawania

gem-diolu. Dlatego też w celu zachowania grupy karbonylowej, a tym samym umożliwienia N,O-donorowej koordynacji z jonem metalu, zastosowałam jako rozpuszczalnik acetonitryl. W przypadku preparatyki kompleksów Mn(II) z pydiCOOH użyłam metody niehydrotermalnej (*one pot*), w której dzięki wykorzystaniu wodorowęglanu sodu dochodziło do odprotonowania jednej bądź obu grup karboksylowych. Ligand w postaci monoanionu lub dianionu ulegał koordynacji do jonu metalu. W efekcie podczas syntezy uzyskałam dwie frakcje związków kompleksowych. Kompleks pierwszy o strukturze polimerycznej (bezbardzo krysztaly) i drugi w formie kationowo-anionowej (żółte krysztaly). Opracowana przeze mnie procedura (z wydajnością sięgającą 60%) jest konkurencyjna do metody hydrotermalnej, zwykle stosowanej do pozyskiwania polimerów koordynacyjnych. Ponadto, dowiedziałam także, iż niezależnie od rodzaju stosowanej soli w każdym przypadku otrzymywałam obie frakcje. Najlepsze jakościowo krysztaly wyosobniłam w syntezie z użyciem siarczanu(VI) manganu(II).

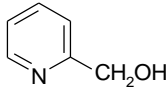
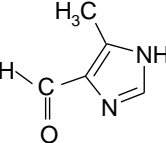
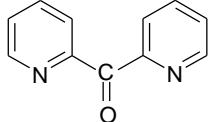
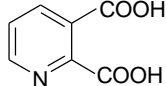


Schemat 2. Kompleksy manganu(II) otrzymane na drodze syntezy metodą samoskładania.

Preparatyka zaowocowała wyosobnieniem w krystalicznej postaci 8 nowych kompleksów Mn(II) (Tabela 1). Wszystkie związki kompleksowe wykazały rozpuszczalność w wodzie lub mieszaninie H₂O/DMSO oraz acetonitrylu, co było istotne z punktu widzenia badań elektrochemicznych i mikrobiologicznych.

Kilka syntez (powtórzenia) oraz pomiarów metodami spektroskopii FT-IR, FT-RS i podatności magnetycznej została zrealizowana w ramach nieformalnej opieki nad częścią doświadczalną pracy doktorskiej Pani Małgorzaty Zienkiewicz-Machnik.

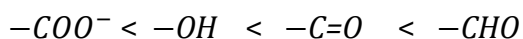
Tabela 1. Wzory sumaryczne otrzymanych kompleksów Mn(II) wraz z ich oznaczeniami stosowanymi w pracy.

Oznaczenie liganda	Wzór strukturalny liganda	Wzór sumaryczny kompleksu manganu(II)	Oznaczenie kompleksu stosowanego w pracy	Numer CCDC
pyOH		$[\text{Mn}(\text{NO}_3)_2(\text{pyOH})_2]$	Mn-pyOH-NO₃	902421
		$[\text{Mn}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{pyOH})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	[Mn-pyOH-Cl]₂	902422
		$[\text{Mn}(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})(\text{pyOH})]_n$	[Mn-pyOH-SO₄]_n	908641
imCHO		$[\text{Mn}(\text{NO}_3)_2(\text{imCHO})_2]$	Mn-imCHO-NO₃	902423
		$[\text{MnCl}_2(\text{imCHO})_2]$	Mn-imCHO-Cl	902424
dipyCO		$[\text{Mn}(\text{NO}_3)_2(\text{dipyCO})_2]$	Mn-dipyCO-NO₃	2059976
pydiCOOH		$[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Mn}(\text{pydiCOOH})_3]_2$	Mn-pydiCOOH-H₂O	826011
		$[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{pydiCOOH})]_n$	[Mn-pydiCOOH-H₂O]_n	223861

STRUKTURA A WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE

Pomiary metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej (technika dyfraktometrii na monokryształach, SC-XRD) zostały wykonane przy moim współdziałaniu/udziale w Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach wieloletniej współpracy z Panią Prof. dr hab. Katarzyną Stadnicką (Zespół Inżynierii Krystalicznej i Analizy Strukturalnej) oraz Panem Dr-em Maciejem Hodorowiczem (Zespół Chemii Koordynacyjnej). Proces przetwarzania danych rentgenostrukturalnych (rozszyfrowanie struktur) przebiegał również z moim udziałem. Natomiast deponowanie danych, analiza i interpretacja wyników, ich prezentacja tabelaryczna i graficzna oraz opisy struktur molekularnych i krystalicznych (na podstawie wygenerowanych plików CIF, zawierających dane rentgenostrukturalne) są moim dziełem. Nabyte podczas długoterminowego stażu umiejętności w pełni wykorzystałam do określenia struktury wyosobnionych kryształów oraz wskazania efektów strukturalnych odpowiedzialnych za działanie antybiofilmowe. Obliczenia dotyczące analizy powierzchni metodą Hirshfelda oraz dwuwymiarowe diagramy (d_e i d_i) wykonałam przy użyciu programu Crystal Explorer v. 3.1 (Instytut Chemii UJK) na podstawie plików *.cif. Widma FT-IR z wykorzystaniem techniki wielokrotnego osłabionego całkowitego wewnętrznego odbicia (Attenuated Total Reflectance, ATR) i widma FT-RS zarejestrowałam w Instytucie Chemii UJK oraz w Zespole Spektroskopii Oscylacyjnej Wydziału Chemii UJ. Wyizolowane kompleksy Mn(II) należą do związków chelatowych, w których wszystkie badane ligandy wykazują koordynację N,O-donorową. Utworzony na skutek koordynacji pięcioczłonowy pierścień przyczynia się do ich wysokiej trwałości. Dla większości badanych kompleksów Mn(II) pierścienie te wykazują planarność, jednakże w przypadku kompleksów **Mn-pyOH-NO₃**, **[Mn-pyOH-SO₄]_n**, i **Mn-pydiCOOH-H₂O**

ulegają znacznej deformacji, o czym świadczą wartości kątów torsyjnych mieszczące się w zakresie od $7,31^\circ$ do $26,34^\circ$ [H2, H3, H4]. Średnie długości wiązań Mn-N występują w przedziale 2,22 – 2,23 Å. Natomiast odległości Mn-O wykazują znacznie większe zróżnicowanie (2,23 – 2,60 Å). Najsilniejsze powinowactwo jonów manganu do donorowych atomów tlenu występuje w przypadku grupy karboksylanowej. Zastąpienie jej grupą hydroksymetylową skutkuje nieco dłuższymi wiązaniami (2,19 – 2,23 Å). Z kolei wprowadzenie grupy karbonylowej do pierścienia chelatowego powodowało zwiększenie odległości między tymi atomami do 2,31 Å. Zdecydowanie najdłuższe wiązania Mn-O zaobserwowałam w przypadku podstawnika –CHO. Ich wartości zawierały się w przedziale 2,39 – 2,60 Å. Najbardziej symetryczne wiązania koordynacyjne z ligandem odnotowałam dla kompleksów z pyOH i dipyCO. W pozostałych kompleksach występowała większa ich asymetria. Poniżej przedstawiłam szereg ilustrujący wpływ powinowactwa jonu centralnego do atomów tlenu na długości wiązań Mn-O_{ligand}:



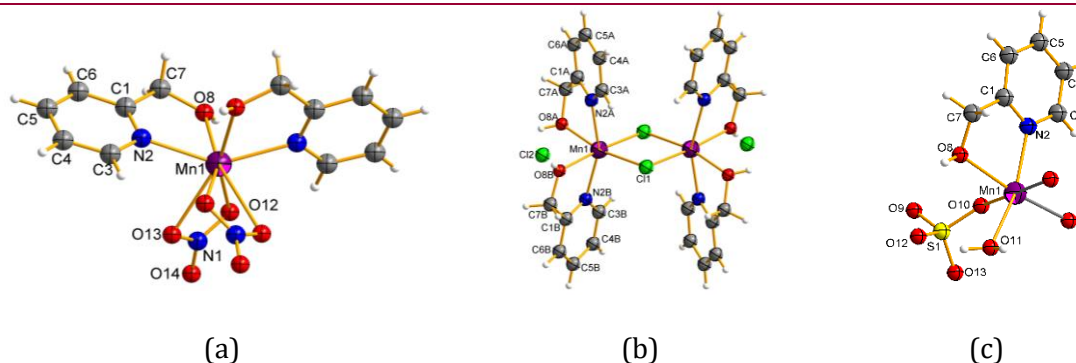
Dane uzyskane na podstawie przeprowadzonej przeze mnie analizy widm FT-IR kompleksów Mn(II) dobrze korelują z opisanymi strukturami i potwierdzają N,O-donorowy model koordynacji N-heteroaromatycznych ligandów. Istotne zmiany, zachodzące w obrazach spektralnych kompleksów w stosunku do widm nieskoordynowanych ligandów, wskazują na przesunięcia pasm odnoszących się do fragmentów ligandów, zawierających atomy donorowe tlenu (ν_{OH} , $\nu_{C=O}$, δ_{C-O}) i azotu ($\nu_{C=N}$) [H2, H3, H4].

W kompleksach zaobserwowałam różne typy chromoforów: $\{MnN_2O_6\}$, $\{MnN_2O_2Cl_2\}$ oraz $\{MnNO_5\}$. Na ich skład wpływa, oprócz ligandów (dwóch lub jednego), obecność w sferze koordynacyjnej cząsteczek wody lub jonów nieorganicznych (SO_4^{2-} , NO_3^- , Cl^-), pochodzących od soli Mn(II), użytych podczas syntezy. Pięć spośród badanych związków kompleksowych Mn(II) stanowi kompleksy o liczbie koordynacyjnej 6, a **trzy z nich są przedstawicielami grupy o bardzo rzadko spotykanej liczbie koordynacyjnej 8**. W bazie CCDC można znaleźć tylko około 100 zdeponowanych struktur dotyczących tego typu związków, z tym, że atomy donorowe pochodzą tylko od dwukleszczowych ligandów. A zatem uzyskane przeze mnie kompleksy manganu(II) wniosły istotny wkład w rozwój współczesnej chemii koordynacyjnej.

Badania strukturalne potwierdziły wpływ anionu zawartego w soli metalu na strukturę połączeń koordynacyjnych z pyOH. Wykorzystanie w syntezie jonów azotanowych(V) doprowadziło do utworzenia monomerycznego kompleksu **Mn-pyOH-NO₃**. Z kolei użycie soli chlorkowej skutkowało otrzymaniem dimeru **[Mn-pyOH-Cl]₂**. W przypadku zastosowania siarczanu(VI) manganu(II) uzyskano kompleks polimeryczny **([Mn-pyOH-SO₄]_n)**. Na rysunku 1 zamieszczono molekularne struktury wyizolowanych kompleksów Mn(II) z pyOH, prezentowane w artykułach [H2, H3, H4].

W strukturze **[Mn-pyOH-NO₃]** sferę koordynacyjną uzupełniają dwa jony azotanowe(V). To właśnie O,O-donorowy sposób chelatacji tych jonów zapewnia tak wysoką liczbę koordynacyjną (L.K.=8) [H2]. Najbliższe otoczenie jonu manganu wykazuje geometrię zniekształconą *pseudo*-dodekaedryczną (Rys. 1). Cechą charakterystyczną regularnego dwunastościanu jest występowanie czterech atomów

donorowych w pozycjach A, stanowiących wierzchołki piramid tetragonalnych oraz czterech donorów w pozycjach B, będących wierzchołkami piramid pentagonalnych. W badanym kompleksie pozycje A są obsadzone zarówno atomami azotu jak i tlenu, natomiast w pozycjach B znajdują się tylko atomy tlenu. Fakt ten powoduje obniżenie symetrii wielościanu do C_2 .

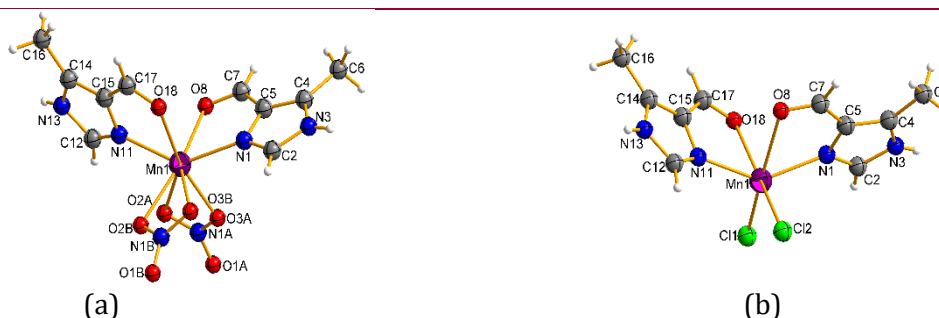


Rys. 1. Struktury molekularne wyosobnionych kryształów **Mn-pyOH-NO₃** (a), **[Mn-pyOH-Cl]₂** (b) i **[Mn-pyOH-SO₄]_n** (c) [H2, H3, H4].

Niezwykle interesujące cechy posiada dimeryczny kompleks manganu(II) z uwagi na występowanie chlorków łączących oba centra metaliczne [H3]. A mianowicie utworzony mostek Mn1-Cl1-Mnⁱ-Clⁱ zawiera centrum inwersji dimeru, zachowując jednocześnie nieznaczną asymetrię wiązań Mn-Cl (2,5065(5) i 2,5280(5) Å). Odległość Mn...Mn jest dość mała i wynosi 3,65 Å. Fakt ten ma swoje konsekwencje we własnościach magnetycznych związku (opisywanych poniżej). Kształt wielościanu określiłam jako nieregularny, ponieważ zniekształcenia ośmiościanu są silne. Dotyczą płaszczyzny wielościanu i jego pozycji aksjalnych. Deformacja jest spowodowana zarówno asymetrią wiązań (Mn-Cl i Mn-O/Mn-N) jak i wartościami kątów walencyjnych N-Mn-O, Cl-Mn-O, Cl-Mn-N, odbiegających znacznie od wartości przewidzianych dla oktaedru. Ładunek kationu kompleksowego (dimeru) jest kompensowany dwoma jonami chlorkowymi. Obecność koordynacyjnie i jonowo związanych chlorków potwierdza także analiza widm FT-IR. Podobnie jak obecność cząsteczek wody krystalizacyjnej w kompleksie.

W polimerycznym kompleksie z pyOH oprócz liganda do jonu manganu(II) koordynują trzy jony SO_4^{2-} oraz cząsteczka wody [H4]. Geometrię sfery koordynacyjnej manganu można opisać jako mocno zniekształconą oktaedryczną. W odróżnieniu od dimeru wiązania Mn-N i Mn-O_{ligand} są dość symetryczne (2,23 i 2,25 Å). Z kolei wiązania Mn-O_{siarczan} wykazują znaczną asymetrię (2,10; 2,17; 2,20 Å). Jony siarczanowe(VI) występują w roli liganda mostkującego, aż trzy metaliczne centra, łącząc się z każdym z nich przez jeden z atomów donorowych O. Zgodnie z notacją Harrisa [46] ten model koordynacji oznaczony został jako μ_4 . Tak niezwykła elastyczność siarczanów(VI) wynika z posiadania dużego ładunku i gęstości elektronowej. Obecność pasm przy 1054 cm^{-1} (FT-IR), odpowiedzialnych za drgania rozciągające w anionie nieorganicznym, potwierdza wprowadzenie do struktury kompleksu siarczanów(VI) [H4]. Krótką odległość zidentyfikowałam w przypadku odległości mangan-woda (2,17 Å). Na zarejestrowanych widmach FT-IR widoczne są wyraźne pasma drgań rozciągających grupy -OH (3342 cm^{-1}) przypisane cząsteczkom skoordynowanej wody.

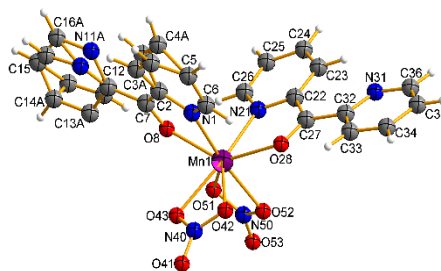
Wpływ jonu nieorganicznego na strukturę kompleksu zaobserwowałam także w przypadku połączeń koordynacyjnych Mn(II) z imCHO. Rysunek 2 prezentuje struktury molekularne **Mn-imCHO-NO₃** i **Mn-imCHO-Cl** opisane w pracy [H2].



Rys. 2. Struktury molekularne wyosobnionych kryształów **Mn-imCHO-NO₃** (a) oraz **Mn-imCHO-Cl** (b) [H2].

W **Mn-imCHO-NO₃**, podobnie jak w przypadku kompleksu z pyOH, w otoczeniu jonu Mn(II) znajdują się atomy donorowe N i O pochodzące od dwóch ligandów oraz azotany(V) zajmujące pozycję *cis* względem siebie [H2]. Ośmiokoordynacyjny kompleks wykazuje geometrię zniekształconego *pseudo*-dodekaedru (z symetrią C₂). Jony NO₃⁻ tworzą bowiem z jonem metalu wiązania koordynacyjne, których wartości zamykają się w bardzo szerokim przedziale 2,2043(1) – 2,799(4) Å. Zróźnicowanie odległości Mn-atom donorowy zdaje się wskazywać na większe zniekształcenie wielościanu niż dla **Mn-pyOH-NO₃**. Zastąpienie jonów azotanowych(V) chlorkowymi spowodowało zmianę geometrii i liczby koordynacyjnej na 6. Wielościan charakteryzujący najbliższe otoczenie jonu Mn(II) został opisany jako zniekształcony oktaedr. Płaszczyznę wielościanu stanowią atomy N1, N11, O18 i Cl2. W wierzchołkach oktaedru znajdują się atomy Cl1 i O8 [H2]. Deformacja wielościanu wynika z wydłużenia wiązania Mn-Cl w pozycji aksjalnej (2,3894(7) Å) oraz zmniejszenia wartości kąta walencyjnego Cl1-Mn-O8 (169,41(4)°). Zniekształcona jest także płaszczyzna, na skutek różnicy w długościach wiązań oraz wartości kątów walencyjnych znacznie odbiegających od wartości 90°.

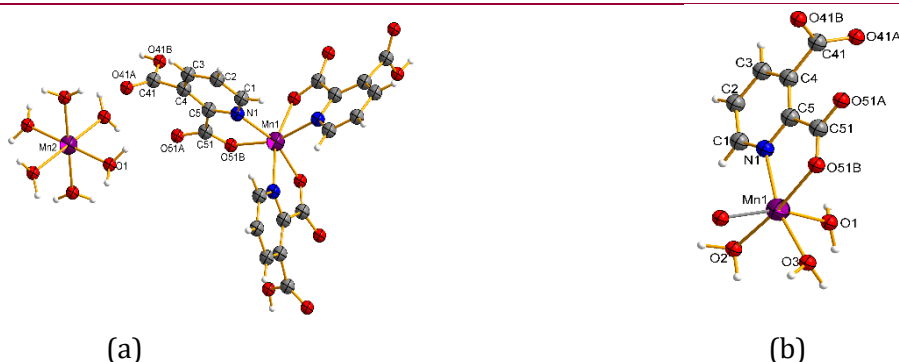
Analiza rentgenostrukturalna **Mn-dipyCO-NO₃** wykazała obecność w strukturze dwóch cząsteczek liganda i dwóch jonów azotanowych(V) (Rys. 3). Oba ligandy pełnią rolę kleszczowych. Geometrię otoczenia koordynacyjnego można scharakteryzować jako zniekształconą *pseudo*-dwunastościenną [H6]. Przyczyny należy upatrywać w asymetrii wiązań Mn-N i Mn-O (2,27 – 2,42 Å), chociaż nie jest ona tak znaczna jak w przypadku **Mn-imCHO-NO₃**. Należy zauważyć, że jedna z cząsteczek liganda wykazuje nieuporządkowanie między dwoma pozycjami w stosunku 0,34:0,66. W odniesieniu do kompleksów o L.K.=8, **istotnym zagadnieniem było określenie sposobu koordynacji azotanów(V)**. Aby tego dokonać zastosowałam klasyfikację opartą na kryterium strukturalnym Kleyweghta [47], wykorzystującym długości wiązań i wartości kątów walencyjnych jonów azotanowych(V). Na podstawie obliczeń przyporządkowałam model koordynacji azotanów jako dwukleszczowy [H2, H6] (**Mn-pyOH-NO₃**, **Mn-dipyCO-NO₃**) oraz mieszany dwukleszczowy i anizodwukleszczowy [H2] (**Mn-imCHO-NO₃**).



Rys. 3. Struktura molekularna wyosobnionych kryształów **Mn-dipyCO-NO₃** [H6].

Chelatowy model koordynacji jonów azotanowych(V) potwierdziła także analiza spektroskopowa w podczerwieni. Interpretacja widm FT-IR jest szczególnie trudna, gdy asymetria azotanów dwukleszczowych jest bardzo wysoka (anizodwukleszczowe). W widmach ATR kompleksu **Mn-dipyCO-NO₃** pasma przy 1448 i 1298 cm^{-1} przyporządkowane zostały drganiom rozciągającym $\nu_1(\text{A1})$ i $\nu_4(\text{B2})$ ligandów azotanowych, podczas gdy w pozostałych widmach obserwowane były tylko pierwsze z tych pasm [H6]. Dla kompleksu z dipyCO ich separacja jest duża ($\sim 150 \text{ cm}^{-1}$), zgodnie z dwukleszczowym charakterem jonów azotanowych (V) [48]. Na obecność azotanu dwukleszczowego wskazuje także pojawienie się silnych drgań ν_2 , ν_5 i ν_6 . Wartości Δ dla rozszczepienia $\nu_1 + \nu_4$ w widmie FT-IR kompleksów ośmiokoordynacyjnych wynoszą powyżej 25 cm^{-1} (31, 37 i 41 cm^{-1}) [H2, H6]. Zgodnie z kryterium Levera [49], wartość ta wskazuje na dwukleszczową koordynację jonów NO_3^- .

Kolejną grupą kompleksów poddaną charakterystyce strukturalnej były połączenia koordynacyjne z pydiCOOH. W odróżnieniu od pozostałych związków, nie zanotowałam wpływu użytej soli manganu (azotany(V), chlorki, siarczany(VI), octany) na produkty reakcji. Niezależnie od modyfikacji w preparatyce otrzymywałam dwie wypadające po sobie frakcje [H7]. Interesujące jest to, że kryształy **Mn-pydiCOOH-H₂O** wykazujące geometrię *pseudo*-heksagonalną zawierają w swojej strukturze dwa typy jonów kompleksowych manganu(II) [H7]. Na rysunku 4 zaprezentowano molekularne struktury tych kompleksów.



Rys. 4. Struktury molekularne wyosobnionych kryształów **Mn-pydiCOOH-H₂O** (zawartość części asymetrycznej) (a) oraz **[Mn-pydiCOOH-H₂O]_n** (b) [H7].

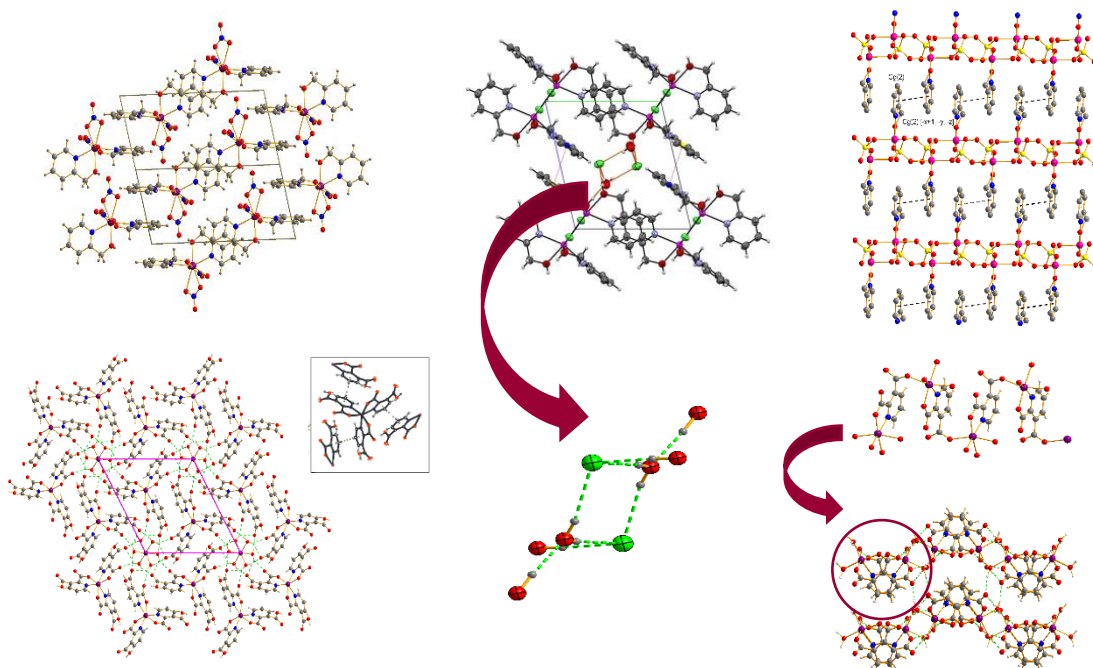
Pierwszy z nich, anionowy, zawiera trzy ligandy w postaci monoanionów, koordynujące do jonu centralnego (za pomocą azotu i tlenu grupy karboksylanowej). Jego ładunek kompensuje kation heksaakwamanganu(II). Każdy z nich wykazuje

geometrię oktaedryczną. Jak należałoby się spodziewać, geometria kationu kompleksowego jest bardziej symetryczna. Długości wiązań Mn-O_{H2O} wynoszą 2,18 Å, a kąty walencyjne wykazują niewielkie odchylenia od idealnej geometrii (3,3 – 6,7°). Natomiast w formie anionowej wielościan koordynacyjny manganu charakteryzuje się dość znacznymi zniekształceniami, wynikającymi z pewnej asymetryczności wiązań Mn-O i Mn-N, a także co istotniejsze spowodowanymi deformacjami kątów walencyjnych (O-Mn-O 74,13, 100,80 i 161,46°). Należy zauważyć, że w kompleksie polimerycznym **[Mn-pydiCOOH-H₂O]_n**, pydiCOOH występuje w postaci dianionu i stanowi ligand mostkujący [H7]. Do jednego z centrów metalicznych koordynuje na sposób N,O-donorowy, natomiast do drugiego O-donorowy. Sferę koordynacyjną uzupełniają trzy cząsteczki wody. Jej geometria została opisana jako oktaedryczna. Odległości Mn-O, pochodzące od liganda są zbliżone (2,15 Å), natomiast wiązanie Mn-N jest znacznie dłuższe (2,26 Å). Podobne długości wiązań występowały w strukturze kationowo-anionowego kompleksu. Zróżnicowanie zaobserwowałam w długościach wiązań Mn-O_{H2O} (2,16 – 2,30 Å).

W przypadku kompleksów Mn(II) z pydiCOOH na podstawie wielkości parametru $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ [50] ustaliłam sposób koordynacji jonów karboksylanowych. Uzyskane wartości 277, 234 oraz 322 cm⁻¹ określają model koordynacji karboksylanu jako monodonorowy (kompleks kationowo-anionowy) oraz mostkujący (polimer) [H7]. Analiza absorpcyjnych widm podczerwonych potwierdziła także obecność cząsteczek wody koordynacyjnej w kompleksach **Mn-pydiCOOH-H₂O** i **[Mn-pydiCOOH-H₂O]_n**.

Uzupełnieniem spektroskopii w podczerwieni jest spektroskopia ramanowska. Na podstawie analizy zarejestrowanych przeze mnie widm FT-RS (**Mn-pydiCOOH-H₂O** i **[Mn-pydiCOOH-H₂O]_n**) [H2, H4, H5, H7] można zauważyć, iż przesunięcia ramanowskie w odniesieniu do drgań grup w których obecne są atomy N ($\nu_{\text{C=N}}$) i O (ν_{OH} , $\nu_{\text{C=O}}$, $\delta_{\text{C-O}}$) są identyczne, co do wartości z przesunięciami obserwowanymi w widmach FT-IR. Szczegółowe omówienie i interpretacja widm są zamieszczone w pracach [H2, H7]. Analiza rentgenostrukturalna dostarczyła także informacji na temat klasycznych wiązań wodorowych oraz słabych oddziaływań międzycząsteczkowych o charakterze niekowalencyjnym. Istotnym aspektem ich obecności jest generowanie architektury o odmiennych od samej cząsteczki, właściwościach. Wykorzystanie prostych, pasujących do siebie budulcowych elementów prowadzi do powstawania unikalnych układów o interesujących właściwościach. Sposób aranżacji motywów strukturalnych i ich wzajemnych oddziaływań skutkuje bogatą gamą form architektonicznych, utworzonych na bazie klasycznych wiązań wodorowych i supramolekularnych oddziaływań. Formy architektoniczne zależą także od stosowanych w syntezie lub podczas krystalizacji rozpuszczalników. I tak stosowanie polarnych rozpuszczalników prowadzi do stabilizacji efektu hydrofobowego wywołanego obecnością naprzemiennie ułożonych warstw N-heteroaromatycznych pierścieni i warstw złożonych z jonów nieorganicznych. Wśród ciekawych form architektonicznych znalazły się: łańcuchy *zig-zag*, warstwowe systemy hydrofilowo-hydrofobowe, struktury z *pseudo*-heksagonalną symetrią przypominające wiatrak czy usieciowane struktury drabinowe (Rys. 5). Wiązanie wodorowe jest istotną cechą struktury, nie tylko dlatego, że prowadzi do stabilizacji tworzących się układów, ale także dlatego,

że te właściwości wpływają na tworzenie się układów cząsteczka-cel biologiczny, wywołujących efekt terapeutyczny.



Rys. 5. Interesujące formy architektoniczne zaobserwowane w strukturach kompleksów Mn(II) [H2, H3, H4, H6, H7].

Uzyskanie wiedzy na temat oddziaływań o charakterze supramolekularnym jest ważnym celem wielu badaczy, zajmujących się inżynierią krystaliczną, materiałową czy chemią biomedyczną. Wśród słabych oddziaływań na szczególną uwagę zasługują oddziaływania supramolekularne należące do odwracalnych wiązań niekowalencyjnych. Wśród nich wymienić należy: oddziaływania $\pi \cdots \pi$ *stacking*, wiązania wodorowe (C-H \cdots π , C-H \cdots Cl, C-H \cdots O), oddziaływania typu N-O \cdots π czy efekt hydrofobowy.

W kompleksie **Mn-pyOH-NO₃** stwierdziłam obecność silnych wiązań typu O-H \cdots O pomiędzy atomem tlenu grupy hydroksylowej a nieskoordynowanym atomem tlenu jonów azotanowych(V) [H2]. Struktura krystaliczna wykazuje upakowanie warstwowe hydrofilowo-hydrofobowe. Warstwa hydrofilowa jest złożona z fragmentów zawierających jon metalu, atomy donorowe liganda oraz związane azotany. Hydrofobową część stanowią N-heteroaromatyczne pierścienie. Spójność tego układu utrzymują słabe oddziaływania $\pi \cdots \pi$ *stacking* (Rys. 5a). Podobnym motywem strukturalnym charakteryzują się kompleksy **Mn-imCHO-NO₃** i **Mn-dipyCO-NO₃** zawierające imCHO [H2] i dipyCO [H6] jako ligandy. Strukturę krystaliczną **[Mn-pyOH-Cl]₂** stabilizują oprócz wiązań typu O-H \cdots O także O-H \cdots Cl, z uwagi na obecność jonów chlorkowych kompensujących ładunek dimerycznego kompleksu [H3]. Jony Cl⁻ wraz z cząsteczkami wody krystalizacyjnej tworzą niezwykle interesujący system bifurkacyjnych wiązań, stanowiący centrum inwersji komórki elementarnej. Układ ten jest wspomagany wiązaniami wodorowymi, w których uczestniczą naprzemiennie rozłokowane grupy hydroksylowe ligandów. Także w tym kompleksie zidentyfikowałam słabe oddziaływania pierścieni aromatycznych typu *face-to-face* (py-py). Na upakowanie w polimerycznym **[Mn-pyOH-SO₄]_n** składają się

głównie wiązania typu O-H...O [H4]. Obecność plastycznych we właściwościach akceptorowych jonów siarczanowych(VI), wpływa na usieciowanie struktury krystalicznej polimeru. Połączone podwójnymi mostkami centra manganu, tworzą dimeryczne jednostki tworzące mur ceglany biegnący wzdłuż kierunku [001]. Uformowane w ten sposób łańcuchy są spinane wiązaniami bifurkacyjnymi pomiędzy cząsteczką skoordynowanej wody a siarczanem(VI). Warstwy te poprzez oddziaływania $\pi\cdots\pi$ formują trójwymiarową sieć. Analiza krystalicznego upakowania cząsteczek w **Mn-dipyCO-NO₃** [H6] ujawniła obecność oddziaływań supramolekularnych typu C-H...N i C-H...O. Wskazują one na oddziaływanie między pierścieniem nieskoordynowanej pirydyny a grupą -C-H pierścienia sąsiedniego liganda. Obecność równolegle ułożonych pierścieni ligandów sąsiednich kompleksów generuje oddziaływania $\pi\cdots\pi$ *stacking*. Należy podkreślić, iż odnotowałam także obecność słabych oddziaływań C-H... π i N-O... π . Unikalną w swoim rodzaju topografię zaobserwowałam w strukturze **Mn-pydiCOOH-H₂O** [H6]. Wynika ona z działania $\bar{3}$ i 3 na kationy i aniony kompleksowe. Zaobserwowane upakowanie wykazuje *pseudo*-heksagonalny wzór przypominający wiatrak. Centrum tego układu stanowi akwakompleks Mn(II) wokół, którego formują się, oparte na jednostkach anionowych, skrzydła. Kationy poprzez cząsteczki skoordynowanej wody utrzymują spójność struktury za pomocą bifurkacyjnych wiązań typu O-H...O z atomami tlenu grup -COOH i -COO. Dodatkowo aniony są zaangażowane w tworzenie słabych oddziaływań poprzez pierścienie N-heteroaromatyczne.

Analiza molekularnych struktur krystalicznych z wykorzystaniem trójwymiarowej powierzchni Hirshfelda (HS) dostarczyła informacji o oddziaływaniach międzycząsteczkowych na sposób ilościowy. Zapewnia ona, w wygodny sposób, badanie różnych typów oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach, ponieważ narzędzie to umożliwia interpretację tych oddziaływań za pomocą wizualizacji. Pozwala na identyfikację bliskich kontaktów uznanych za ważne oraz postrzeganie molekuł jako „całości”. Generowanie indeksu kształtu stanowi miarę „kształtów” molekuł w sieciach, umożliwia identyfikację komplementarności między molekułami i dostarcza informacji o słabych oddziaływaniach typu $\pi\cdots\pi$ *stacking*.

Analizując powierzchnię metodą Hirshfelda, uzyskałam również dwuwymiarowe wykresy „odcisków palców” (*2D fingerprint plot*) [H6], na podstawie których ustaliłam, iż bliskie kontakty typu O...H, C...H i H...H odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu spójności krystalicznej struktury. Analiza ujawniła, że kontakty O...H miały największy udział (16,5 - 53,8%) w całkowitych powierzchniach Hirshfelda. Z kolei oddziaływania H...H zajmowały drugie miejsce (17,2 - 28,6%) w całkowitej powierzchni Hirshfelda, na co wskazywały obszary o niebieskim (dla **Mn-pyOH-NO₃**, **[Mn-pyOH-SO₄]_n**, **Mn-imCHO-NO₃**, **Mn-imCHO-Cl**, **[Mn-pydiCOOH-H₂O]_n**) lub czerwonym (dla **Mn-dipyCO-NO₃**, **Mn-pydiCOOH-H₂O**) kolorze. Kontakty międzycząsteczkowe typu C...H zostały zilustrowane jako niebieskie obszary na trójwymiarowej mapie, co stanowiło od 4,9 do 16,4% całkowitej powierzchni Hirshfelda. Dla kompleksów **Mn-pyOH-NO₃**, **Mn-pydiCOOH-H₂O**, **[Mn-pydiCOOH-H₂O]_n** i **Mn-dipyCO-NO₃** zaobserwowałam obecność oddziaływań typu $\pi\cdots\pi$ w postaci czerwonych i niebieskich obszarów. Analiza tych oddziaływań międzycząsteczkowych potwierdziła ich udział na poziomie około 6%. Mniejszy udział procentowy kontaktów C...C zaobserwowałam dla

[Mn-pyOH-SO₄]_n, Mn-imCHO-NO₃ i Mn-imCHO-Cl (0,8 - 3,3%). Interesująca cecha analizy związana jest z kontaktami typu O...O. Chociaż w przypadku tych kontaktów odnotowałam niewielki ich udział (zakres 0,1 - 3,8%), wydaje się, że są one ważne z punktu widzenia aktywności antybiofilmowej. Procentowy udział oddziaływania O...O wzrasta w następującej kolejności dla kompleksów Mn(II): **Mn-dipyCO-NO₃ < Mn-imCHO-Cl < Mn-pydicOOH-H₂O < [Mn-pydicOOH-H₂O]_{n < Mn-pyOH-NO₃ < [Mn-pyOH-SO₄]_{n < Mn-imCHO-NO₃}}**. Szereg ten jest zaskakująco zgodny z aktywnością antybiofilmową omówioną w części poświęconej roli kompleksów manganu(II) jako inhibitorów wzrostu biofilmu *P. aeruginosa*.

Istotnym zagadnieniem było zbadanie wpływu struktury kompleksów na właściwości fizykochemiczne takie jak trwałość termiczna, właściwości katalityczne, magnetyczne czy elektrochemiczne. Obok wysokiej trwałości termodynamicznej kompleksy chelatowe Mn(II) charakteryzują się wysoką trwałością termiczną (100°C - 900°C) [H2, H3, H4]. Pomiary metodą termogravimetryczną (TG) oraz metodą proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej (XPRD) wykonałam w Instytucie Chemii UJK. W badaniach termicznych sprawdzałam także wpływ warunków eksperymentu (użytej atmosfery powietrza lub azotu) na przebieg krzywych i rodzaj produktu końcowego [H5, H7]. Dokonana przeze mnie analiza krzywych TG/DTG wykazała, iż procesy dekompozycji rozpoczynają się powyżej temperatury 95°C, a wraz z dalszym wzrostem temperatury związki ulegają rozpadowi w kilku etapach. Wyjątek stanowi dimer Mn(II) zawierający w swoim składzie dwie cząsteczki wody krystalizacyjnej, którego rozkład następuje już w temperaturze około 70°C. Porównanie danych TG/DTG (uzyskanych na podstawie analizy krzywych) oraz danych krystalograficznych (długości wiązań Mn-N/Mn-O) ujawniło korelacje między strukturą a trwałością termiczną, w odniesieniu do niektórych wiązań oraz grup, wchodzących w skład struktury [H2, H3, H4, H5, H6, H7]. A mianowicie odejście tlenków azotu NO lub NO₂ (dekompozycja azotanów) zaobserwowałam w zakresie temperatur 230 - 470°C. Z kolei na dużą trwałość mostka chlorkowego w dimerze Mn(II) wskazuje jego rozpad związany z oderwaniem molekuly Cl₂ w temperaturze powyżej 500°C. Woda koordynacyjna stanowiąca najbliższe otoczenie jonu Mn(II) w kompleksach z pydicOOH odchodziła w pierwszych etapach dekompozycji, powyżej 95°C. Biorąc pod uwagę długości wiązań Mn-O_{woda} i zaangażowanie w wiązania wodorowe, i w tym przypadku zaobserwowałam ścisłą zależność między tymi parametrami. Produkty końcowe dekompozycji w postaci MnO, MnO₂ czy niestechiometrycznej mieszaniny MnO/MnO₂ zidentyfikowałam z wykorzystaniem rentgenowskiej jakościowej analizy fazowej przy użyciu programu X-ryan.

Budowę sfery koordynacyjnej dla kompleksów z pyOH imCHO i dipyCO potwierdziły badania podatności magnetycznej [H2, H3, H4, H6, H7] i widma EPR wykonane w paśmie X [H2, H3]. Współpraca z Panią Prof. dr hab. Julią Jezierską z Zespołu Zastosowań Strukturalnych EPR, Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego zaowocowała odkryciem interesujących właściwości magnetycznych wybranych kompleksów Mn(II). Podatność magnetyczną kompleksów Mn(II) mierzono zarówno w temperaturze pokojowej jak i w zakresie temperatur 1,8 - 300 K dla **[Mn-pyOH-Cl]₂** i 70 - 300K dla **Mn-dipyCO-NO₃**. Wartości μ_{ef} dla badanych związków koordynacyjnych Mn(II) zostały zebrane w tabeli 2. Wyznaczone wartości efektywnego momentu

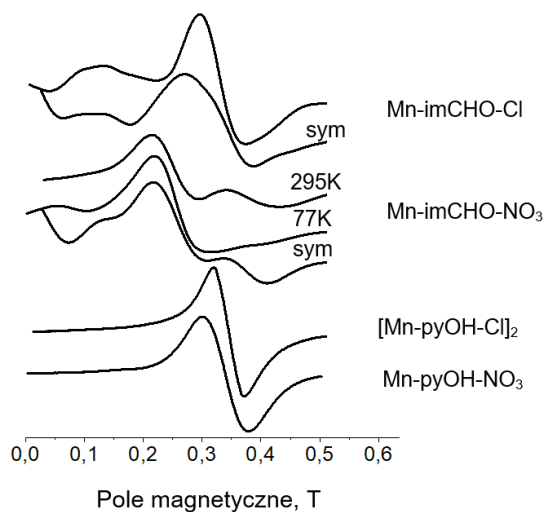
magnetycznego mieściły się w zakresie od 5,60 do 5,91 MB i były bliskie teoretycznej wartości, wskazującej na obecność w układzie pięciu niesparowanych elektronów. Cecha ta charakteryzuje wysokospinowe $((t_{2g})^3(e_g)^2)$ kompleksy Mn(II) o geometrii oktaedrycznej.

Tabela 2. Podatność magnetyczna kompleksów Mn(II) z uwzględnieniem odległości centrów metalicznych.

Kompleks	μ_{ef} [μ_B]	$d(\text{Mn}\cdots\text{Mn})$ [Å]
Mn-pyOH-NO ₃	5,91	7,77 – 8,57
[Mn-pyOH-SO ₄] _n	5,60	5,11 – 6,68
Mn-imCHO-NO ₃	5,79	7,23 – 8,22
Mn-imCHO-Cl	5,43	7,27 – 8,77
Mn-dipyCO-NO ₃	5,67	8,40
Mn-pydiCOOH-H ₂ O	5,60	6,36 – 8,66
[Mn-pydiCOOH-H ₂ O] _n	5,80	5,49 – 8,61

Właściwości magnetyczne **[Mn-pyOH-Cl]₂** są odmienne ze względu na strukturę i obecność dwóch centrów metalicznych. Dla kompleksu dwujądrowego wartość efektywnego momentu magnetycznego zmniejsza się wraz ze spadkiem temperatury, zwłaszcza poniżej 50K. Analiza zależności temperaturowej (w zakresie 1,8 - 300K) dla molowej podatności magnetycznej χ_M oraz χ_{MT} wskazała, iż wartości danych magnetycznych wynosiły $g = 2,00$ i $J = -1,63 \text{ cm}^{-1}$ ($R = 2,8 \cdot 10^{-4}$). Ujemna wartość stałej J sugeruje słabe, lecz wyraźne sprzężenie antyferromagnetyczne. Jak zaobserwowano, oddziaływania magnetyczne w literaturowych związkach Mn(II) z podwójnymi mostkami chlorkowymi są bardzo podatne na zmiany parametrów strukturalnych, co dowodzi korelacji magneto-strukturalnej. Korelacja między wartościami J i wartościami kątów walencyjnych Mn-Cl-Mn wskazała, że oddziaływania ferromagnetyczne między dwoma jonami manganu(II) wzrastają wraz ze wzrostem kąta Mn-Cl-Mn. Omawiane parametry geometryczne wykazały zależność liniową. Zatem na podstawie zaproponowanego modelu przewiduje się zmianę zachowania antyferromagnetycznego na ferromagnetyczne przy wartości kąta 95°. Co więcej, zależność między odległością Mn \cdots Mn a stałą sprzężenia ich wymiany magnetycznej (J) przewiduje przejście od oddziaływań anty- do ferromagnetycznych przy odległości około 3,76 Å [H3]. Jednakże zauważono, iż istnieją pewne odchylenia od zaobserwowanej zależności, które sugerują występowanie różnic między przewidywaniami teoretycznymi a wynikami prowadzonych eksperymentów [H3]. Istotne jest także to, że strukturalną zależność oddziaływania magnetycznego między centrami Mn(II) można odnieść do właściwości donorowych i struktury ligandów chelatujących jony metalu. Wartość całki wymiany obliczonej za pomocą DFT metodą „złamanej symetrii spinowej”, wyniosła $-3,4 \text{ cm}^{-1}$, co w zadowalającym stopniu odwzorowuje wartość eksperymentalną. Co więcej wynik obliczeń teoretycznych DFT potwierdza antyferromagnetyczny charakter oddziaływań wymiennych. Prezentowane w pracy [H3] diagramy trzech z pięciu orbitali d uczestniczących w słabych oddziaływaniach metal-metal sugerują, że udział orbitali $d_{x^2-y^2}$ w 153 i d_{z^2} w 152 i 154 jest dominujący.

Widma EPR sproszkowanych kompleksów Mn(II) (pasmo X) zarejestrowane w temperaturze 77K (dla **Mn-imCHO-NO₃** przy 295K) zamieszczono na rysunku 6.



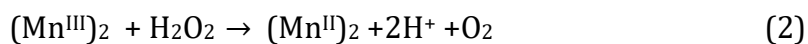
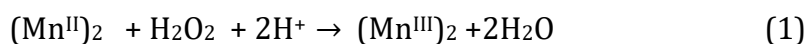
Rys. 6. Widmo EPR polikrystalicznych związków: **Mn-pyOH-NO₃**, **[Mn-pyOH-Cl]₂**, **Mn-imCHO-NO₃** i **Mn-imCHO-Cl** (dla **Mn-pyOH-NO₃** i **Mn-imCHO-Cl** w 77K, dla **Mn-imCHO-NO₃** w 295K) oraz teoretycznych wykonane w paśmie X (9,8 GHz) [H2, H3].

Widma EPR związków **Mn-imCHO-NO₃** i **Mn-imCHO-Cl** wykazały sygnały struktury nadsubtelnej, wynikające z rozszczepienia poziomów energetycznych (ZFS stanów spinowych) dla wysokospinowego jonu manganu o konfiguracji d^5 . Przeprowadzona symulacja na podstawie parametrów dla widm eksperymentalnych (program komputerowy SPIN) pozwoliła jedynie na uzyskanie przybliżonych parametrów spinowych [H3], wynoszących odpowiednio: $g=2$, $|D|=0,083 \text{ cm}^{-1}$ i $E \sim 0$ dla **Mn-imCHO-NO₃** oraz $|D|=0,080 \text{ cm}^{-1}$, $E=0,028 \text{ cm}^{-1}$ dla **Mn-imCHO-Cl**. W odróżnieniu od kompleksów z imCHO, kompleks z pyOH wykazał jedną szeroką linię ($g_{\text{eff}} = 2,03$), co wykluczyło znalezienie parametrów rozszczepienia dla zerowego pola. Dlatego też do wyznaczenia parametrów ZFS wykorzystano metodę obliczeniową DFT (z użyciem funkcjonału UB3LYP/TZVPP/TZVP), a wyznaczenie parametrów D i E oparto na danych rentgenostrukturalnych (CIF). Znamienne jest to, że chociaż dwa badane kompleksy ośmiokoordynacyjne zawierają podobny chromofor $\{\text{MnN}_2\text{O}_6\}$, to ich wyliczone parametry rozszczepienia ZFS były różne. A mianowicie wartość parametru jest większa dla **Mn-imCHO-NO₃**, niż dla **Mn-pyOH-NO₃**. Prawdopodobnie jest to wynikiem silniejszego zniekształcenia wielościanu koordynacyjnego w kompleksie z imCHO (geometrię, uwzględniającą zróżnicowanie w długościach wiązań Mn-N/Mn-O i kątów walencyjnych, opisano powyżej). Warto podkreślić, iż **po raz pierwszy podano wartości D dla jonów Mn(II) w ośmiokoordynacyjnym otoczeniu** i okazały się one mniejsze w porównaniu z wartościami obserwowanymi doświadczalnie i obliczonymi teoretycznie (DFT) przewidywanymi dla kompleksów siedmiokoordynacyjnych (chromofor $\{\text{MnN}_3\text{O}_4\}$). Należy zauważyć także, że różnice pomiędzy parametrami ZFS obliczonymi za pomocą funkcjonałów B3LYP i BP86 są mniejsze, niż te notowane w literaturze dla kompleksów o L.K.=7. W odniesieniu do innych oktaedrycznych kompleksów Mn(II) z halogenkami wyznaczona wartość D ($-0,168 \text{ cm}^{-1}$) dla **Mn-imCHO-Cl** mieściła się w zakresie $0,110 < |D| < 0,319 \text{ cm}^{-1}$. Widma EPR (pasmo X) polikrystalicznej postaci **[Mn-pyOH-Cl]₂** w 77K wykazało jedną charakterystyczną

szeroką linię przy $g_{\text{eff}} = 2,03$, co uniemożliwia znalezienie parametrów składowych rozszczepienia. Dlatego też zarejestrowano widmo EPR przy 224 GHz i w temperaturze 5K. Niestety interpretacja widma składającego się z dużej liczby sygnałów dla przejść rezonansowych, w obrębie najprawdopodobniej bardzo skomplikowanego układu poziomów energetycznych, okazała się praktycznie niemożliwa. Przeprowadzone pomiary pozwoliły oszacować jedynie udział D_{dip} ($-0,107(2) \text{ cm}^{-1}$ dla odległości $(\text{Mn}-\text{Mn}) = 3,646 \text{ \AA}$) w D_{12} dimeru Mn(II), biorąc pod uwagę oddziaływanie dipol-dipol pomiędzy niesparowanymi elektronami.

Właściwości katalityczne kompleksów $[\text{Mn-pyOH-SO}_4]_n$ i $[\text{Mn-pyOH-Cl}]_2$ w reakcji dysproporcjonowania nadtlenu wodoru

Część moich badań dotyczyła właściwości wyizolowanych układów modelowych Mn(II) jako mimetyków katalazy manganowej. Swoją uwagę skupiłam na projektowaniu kompleksów Mn(II), stanowiących modele funkcjonalne *pseudo*-katalazy (Mn-KAT). Wśród pożądanej grupy znalazły się modele funkcjonalne, będące dimerycznym i polimerycznym związkami Mn(II). Obydwa związki: $[\text{Mn-pyOH-Cl}]_2$ i $[\text{Mn-pyOH-SO}_4]_n$ poddano ocenie aktywności katalitycznej [H3, H4]. Pomiary zostały wykonane w Swiss Light Source w Instytucie Paul Scherrer'a w Szwajcarii, dzięki współpracy nawiązanej z Panem Dr hab. Jacinto Sa, Dr hab. Jakubem Szlachetko prof. UJ i Dr Yvesem Kaiserem. Przeprowadzone badania miały na celu określenie mechanizmu katalitycznego dysproporcjonowania nadtlenu wodoru. Dowiedziono, iż kompleksy Mn(II) podobnie jak naturalny enzym katalizują reakcję dysproporcjonowania H_2O_2 do H_2O i O_2 , a proces przebiega w roztworze wodnym, zgodnie z poniższymi równaniami reakcji:



Ilość wydzielonego w reakcji cząsteczkowego tlenu monitorowano przy użyciu kwadrupolowego spektrometru mas (QMS) [H3, H4]. Zauważono, iż średnia wartość tego parametru dla dimerycznego kompleksu ($5,15 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot (\text{min mol}_{\text{kat}})^{-1}$) jest znacznie wyższa niż w przypadku polimerycznego kompleksu Mn(II) ($1,90 \cdot 10^{-7} \text{ mol} \cdot (\text{min mol}_{\text{kat}})^{-1}$). Prawdopodobnie jest to związane ze strukturą molekularną kompleksów i podobieństwem $[\text{Mn-pyOH-Cl}]_2$ do struktury dwurdzeniowego kompleksu Mn-KAT. Na podstawie wartości liczby obrotów (*turnover frequency*, TOF) ustalono, iż dimer wykazuje większą efektywność w reakcji dysproporcjonowania niż polimer [H3, H4]. Podczas zachodzącej reakcji (*in situ*) monitorowano zmiany stopnia utlenienia centrum manganowego dzięki zastosowaniu spektroskopii nieeleastycznego rozpraszania promieniowania rentgenowskiego (RIXS), która łączy w sobie technikę HR-XAS oraz XES. Zmiany w strukturze elektronowej manganu ($\text{Mn}^{\text{II}} \rightarrow \text{Mn}^{\text{III}}$) zostały udokumentowane w postaci dwuwymiarowych map RXES [H3, H4]. Po wyczerpaniu H_2O_2 jako substratu nastąpił powrót kompleksów do ich pierwotnej postaci, co potwierdza właściwości katalityczne tych układów. Dowiedziono, że kompleksy Mn(II) z pyOH są aktywne w reakcji dysproporcjonowania H_2O_2 w warunkach wodnych (fizjologicznych), co jest niezwykle ważne jako, że większość mimetyków katalazy wykazuje wysoką aktywność tylko w rozpuszczalnikach organicznych. Warty

podkreślenia, jest również fakt, iż inicjacja reakcji dysproporcjonowania nie wymaga wprowadzania akceptora protonów (zasady), ponieważ ich funkcję pełnią zawarte w strukturze aniony nieorganiczne (siarczany(VI) i chlorki – zasady Lewisa). Na podstawie powyższych badań wnioskuję, iż małowcząsteczkowe kompleksy Mn(II) mogą być dobrymi funkcjonalnymi modelami *pseudo*-katalazy, a to czyni te układy obiecującą klasą materiałów.

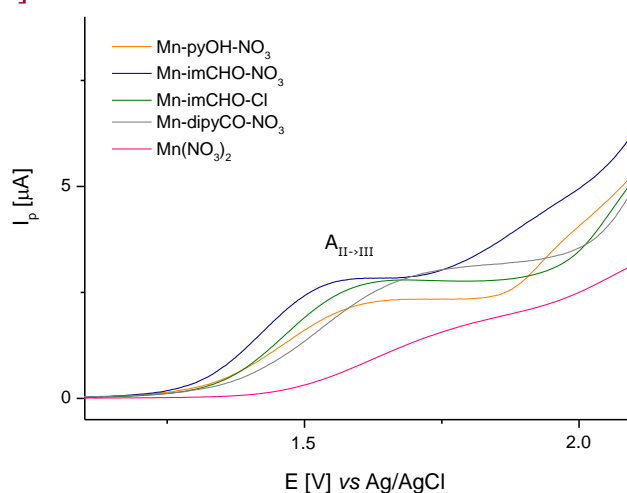
Właściwości redukujące kompleksów **Mn-pyOH-NO₃**, **Mn-imCHO-NO₃**, **Mn-imCHO-Cl** i **Mn-dipyCO-NO₃**

Pomiary metodą woltamperometrii cyklicznej (CV) dostarczyły informacji na temat wartości potencjału redoks układu, liczby wymienianych w reakcji elektronów i charakteru procesu elektrodowego, które były istotne do określenia właściwości elektrochemicznych badanych związków modelowych Mn(II) [H6]. Pomiary CV zostały przeprowadzone w ramach współpracy naukowej z Panem Dr hab. Sławomirem Michałkiewiczem prof. UJK (Zakład Chemii Analitycznej i Geochemii Środowiska Instytut Chemii UJK), dzięki której miałam możliwość poznania, a następnie doskonalenia umiejętności w zakresie wykorzystywania tej metody (przygotowanie próbek, rejestrowanie krzywych, analiza i interpretacja wyników) w niniejszym projekcie. Do badań elektrochemicznych wykorzystałam 1 mM roztwory **Mn-pyOH-NO₃**, **Mn-imCHO-NO₃**, **Mn-imCHO-Cl** i **Mn-dipyCO-NO₃** w acetonitrylu oraz w mieszaninie CH₃CN/lodowaty CH₃COOH, zawierających TBAPF₆ o stężeniu 0,1 mol/dm³ jako elektrolit podstawowy. We wszystkich przypadkach krzywe zarejestrowałam od potencjału początkowego -1,0 V vs. Ag/AgCl (3M KCl) [H6]. Zastosowanie wyłącznie acetonitrylu jako rozpuszczalnika nie przyniosło pożądanego efektu, to jest nie zapewniło uzyskania właściwie ukształtowanych krzywych CV (zbyt wąskie „okno potencjałowe”), oraz proporcjonalnej zależności pomiędzy natężeniem prądu pikowego a stężeniem analizowanej substancji, co w konsekwencji uniemożliwiło dokładną analizę i interpretację wyników. W celu „rozszerzenia zakresu pomiarowego” do 2,2 V, jako rozpuszczalnik zastosowałam mieszaninę acetonitrylu i lodowatego kwasu octowego. Należy podkreślić, iż uzyskanie tak szerokiego zakresu potencjałów było możliwe dzięki zastosowaniu elektrody diamentowej domieszkowanej borem (BDDE) jako elektrody pracującej. Ta nowa generacja elektrody, ze względu na doskonałe właściwości elektrochemiczne, stanowi świetne narzędzie do badania związków o cechach aktywności biologicznej.

Krzywe CV badanych kompleksów Mn(II) wykazywały obecność jednej pary redoks Mn(II)/Mn(III). Piki anodowe obserwowano powyżej wartości 1,2 V vs. Ag/AgCl, a dla **Mn-dipyCO-NO₃** wartość potencjału przekraczała 1,3 V [H6]. Podczas przemiatania powrotnego zarejestrowałam bardzo słabe sygnały w zakresie od 0,1 do -0,2 V. Uznałam, iż piki katodowe były związane nie tylko z redukcją produktu pierwotnego anodowego utleniania, ale także produktów powstałych w chemicznych reakcjach następczych. Zauważyłam także, że wraz ze wzrostem szybkości skanowania potencjały pików anodowych, E_{pa} i katodowych, E_{pk} ulegają rozsunięciu, co potwierdziło, że mam do czynienia z elektrochemicznie nieodwracalnym procesem elektrodowym. Zastosowane kryterium diagnostyczne pozwoliło na stwierdzenie, że we wszystkich badanych układach redoks następuje wymiana jednego elektronu. Szczegółową analizę danych woltamperometrycznych przedstawiłam w pracy [H6].

Badania elektrochemiczne ligandów (pyOH, imCHO) i TBAPF₆ wykazały, że w badanym zakresie potencjałów (-1,0 do 2,2 V) nie były one aktywne elektrochemicznie [H6]. Natomiast na krzywej CV dla **Mn-dipyCO-NO₃** odnotowałam dodatkowy wyraźny sygnał przy -0,63 V vs. Ag/AgCl (przy szybkości skanowania 50 mVs⁻¹). Zarejestrowany pik katodowy był związany z redukcją liganda dipyCO. Chcąc potwierdzić, iż to właśnie ligand warunkuje zachowanie jonu manganu(II) w procesie elektrodowym, zarejestrowałam także krzywą voltamperometryczną dla soli Mn(NO₃)₂. Na krzywej CV pojawiły się bardzo słabo ukształtowane sygnały – anodowy i katodowy. Para redoks okazała się nieodwracalna, a proces elektrodowy przebiegał z wymianą jednego elektronu [H6].

Podsumowując, właściwości redukujące badanych kompleksów Mn(II) związane z utlenianiem Mn(II) → Mn(III) rosną w następującej kolejności: **Mn-imCHO-NO₃** < **Mn-pyOH-NO₃** < **Mn-imCHO-Cl** < **Mn-dipyCO-NO₃** (Rys. 7). Z wyżej wymienionego szeregu wynika, iż najlepszym reduktorem wśród badanych kompleksów jest **Mn-imCHO-NO₃** [H6].



Rys. 7. Porównanie przebiegu krzywych anodowego utleniania pary Mn(II)/Mn(III) dla **Mn-pyOH-NO₃**, **Mn-imCHO-NO₃**, **Mn-imCHO-Cl** i **Mn-dipyCO-NO₃** o stężeniu 1 mM (BDDE, szybkość skanowania 6,25 mV s⁻¹) [H6].

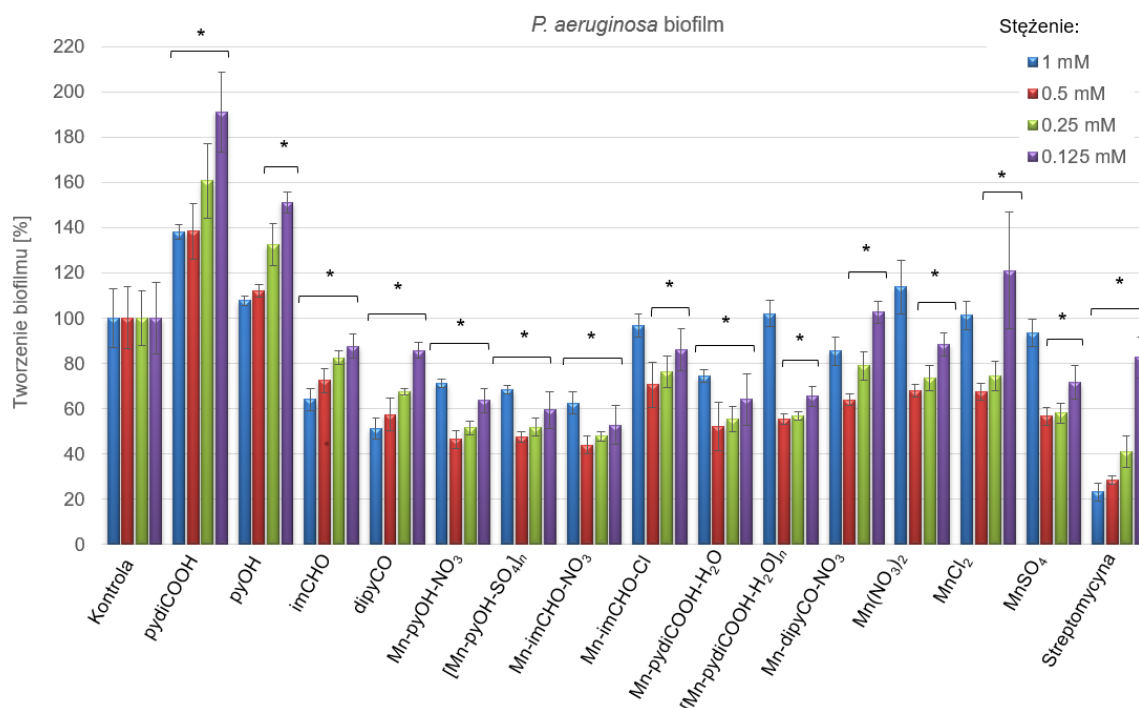
KOMPLEKSY MANGANU(II) JAKO POTENCJALNE INHIBITORY WZROSTU BIOFILMU *P. AERUGINOSA*

Badania mikrobiologiczne wykonane zostały w Zakładzie Mikrobiologii Instytutu Biologii UJK dzięki współpracy z Panem Dr Grzegorzem Czerwonką i Prof. dr hab. Wiesławem Kacą. Nawiązanie tej wieloletniej kooperacji było dla mnie wspaniałą możliwością zapoznania się z technikami hodowli bakteryjnego biofilmu oraz udziału w opracowaniu procedur, obejmujących badanie wpływu kompleksów Mn(II) na biofilm *P. aeruginosa* (przygotowanie próbek, interpretacja i prezentacja wyników). Badania cytotoksyczności kompleksów Mn(II) względem komórek prawidłowych zostały przeprowadzone w Zakładzie Biologii Medycznej Instytutu Biologii UJK przez Panią Dr Katarzynę Gałczyńską.

W artykule [H6] przedstawiłam biologiczną skuteczność szeregu kompleksów manganu(II) w hamowaniu tworzenia się bakteryjnego biofilmu. W tym względzie badania koncentrowały się na następujących aspektach: i) ocenie działania przeciwbakteryjnego i antybiofilmowego; ii) zbadaniu wpływu związków Mn(II) na

wydzielanie piowerdyny (czynnik wirulencji, którego wydzielanie jest skorelowane z tworzeniem biofilmu) iii) testach cytotoxycznosci dla serii kompleksow Mn(II) z wykorzystaniem testu MTT oraz platformy cyfrowego obrazowania holograficznego HoloMonitorM4 (*Digital Holographic Imaging* DHI) w celu oceny wplywu badanych kompleksow na zywotnosc komorek ludzkich pierwotnych fibroblastow (VH10) jako modelu; iv) zbadaniu wplywu kompleksow Mn(II) na aktywnosc katalazy. Kompleksy manganu(II), sole manganu(II) i ligandy przebadano pod katem ich aktywnosci bakteriostatycznej metoda seryjnych rozcieńczeń, określając minimalne stężenie hamujące (MIC). Działanie przeciwbakteryjne wobec komorek planktonicznych szczepow: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 (szczep laboratoryjny) i *Pseudomonas aeruginosa* LES B58 (szczep kliniczny) porównywano z komercyjnym lekiem – streptomycyną. Do badan wykorzystalam wodne 1mM roztwory kompleksow Mn(II). Najskuteczniejszym związkiem testowanym przeciwko *S. aureus* w tym badaniu byl **Mn-imCHO-NO₃** o wartosci MIC 399 µg/ml [H6]. Z kolei najwieksza aktywnosc bakteriostatyczna wobec *P. aeruginosa* PAO1 uzyskano dla kompleksu **[Mn-pydicOOH-H₂O]_n**, (274 µg/ml). Na podstawie otrzymanych wynikow stwierdzono, ze ligandy N-heteroaromatyczne i sole Mn(II) byly niezwykle malo aktywne wobec szczepow bakteryjnych, uzytych w eksperymencie [H6]. Majac na uwadze roznice w fizjologii i podatnoscii bakterii, bytujacych w biofilmie na substancje przeciwdrobnoustrojowe, kompleksy Mn(II) przebadano pod katem ich skuteczności wobec biofilmu *P. aeruginosa*. Mase biofilmu oszacowano przy uzyciu techniki barwienia fioletem krystalicznym. Rysunek 8 przedstawia wyniki aktywnosci antybiofilmowej dla kompleksow Mn(II) przy wartosciach stężeń 1 i 0,5 mM oraz substratow uzytych do ich syntezy. Zaobserwowano, ze wolne ligandy i sole manganu(II) w rozny sposob oddzialuja z biofilmem, przy czym efekt jest hamujacy lub promujacy wzrost (w zaleznosci od zastosowanych stężeń). Spośród ligandow najlepsza skuteczność w hamowaniu tworzenia biofilmu wykazywal dipyCO (49% przy stężeniu 1 mM) [H6]. Bardzo dobre wyniki redukcji biomasy uzyskano dla kompleksow manganu(II). Najbardziej widoczny wplyw hamujacy wzrost biofilmu odnotowalam dla związkw **Mn-pyOH-NO₃**, **[Mn-pyOH-SO₄]_n** i **Mn-imCHO-NO₃**. Kompleksy byly w stanie hamowac tworzenie biofilmu, redukujac biomase o 53 - 56% przy stężeniu 0,5 mM [H6]. Podobny wynik redukcji uzyskano dla stęzenia 0,25 mM (48 - 52%). **Mn-pydicOOH-H₂O** i **[Mn-pydicOOH-H₂O]_n** rowniez znacząco zredukowaly wzrost biofilmu *P. aeruginosa* PAO1. Tworzenie biofilmu zostalo zahamowane w 48% (kompleks **Mn-pydicOOH-H₂O**) i 45% (kompleks **[Mn-pydicOOH-H₂O]_n**) w porownaniu z kontrola (0,5 mM). Generalnie, kompleksy Mn(II) wykazaly lepsza aktywnosc w porownaniu z wolnymi ligandami i solami manganu(II). Na podstawie przeprowadzonego eksperymentu zestawiono szereg aktywnosci dla kompleksow Mn(II): **Mn-imCHO-Cl** < **Mn-dipyCO-NO₃** < **[Mn-pydicOOH-H₂O]_n** < **Mn-pydicOOH-H₂O** < **[Mn-pyOH-SO₄]_n** = **Mn-pyOH-NO₃** < **Mn-imCHO-NO₃** [H6]. Nalezzy podkreslic, ze najwyzsze i najnizsze stęzenia uzytych związkw manganu (1 mM i 0,125 mM) maja znacznie mniejsze dzialanie antybiofilmowe niz stęzenia 0,5 mM i 0,25 mM, co wskazuje na dzialanie selektywne tych kompleksow. Na uwage zasluguje tez fakt, iz aktywnosc kompleksow manganu w stężeniu 0,125 mM jest lepsza niz aktywnosc antybiotyku. Analiza obrazow uzyskanych z mikroskopu epifluorescencyjnego pokazala, ze kompleksy Mn(II)

prowadzą do zmian morfologicznych w strukturze biofilmu *P. aeruginosa* PAO1 [H6]. Ich obecność powodowała agregację komórek w mikrokolonie, czego nie zaobserwowano w próbie kontrolnej. Ta obserwacja dowodzi, że bakterie starały się chronić przed działaniem kompleksów Mn(II). Ponadto badania wykazały uszkodzenia ścian komórkowych bakterii po potraktowaniu związkami manganu, w szczególności **Mn-pyOH-NO₃**, **[Mn-pyOH-SO₄]_n** i **Mn-imCHO-NO₃**. Wyniki te są zgodne z danymi uzyskanymi metodą barwienia fioletem krystalicznym.

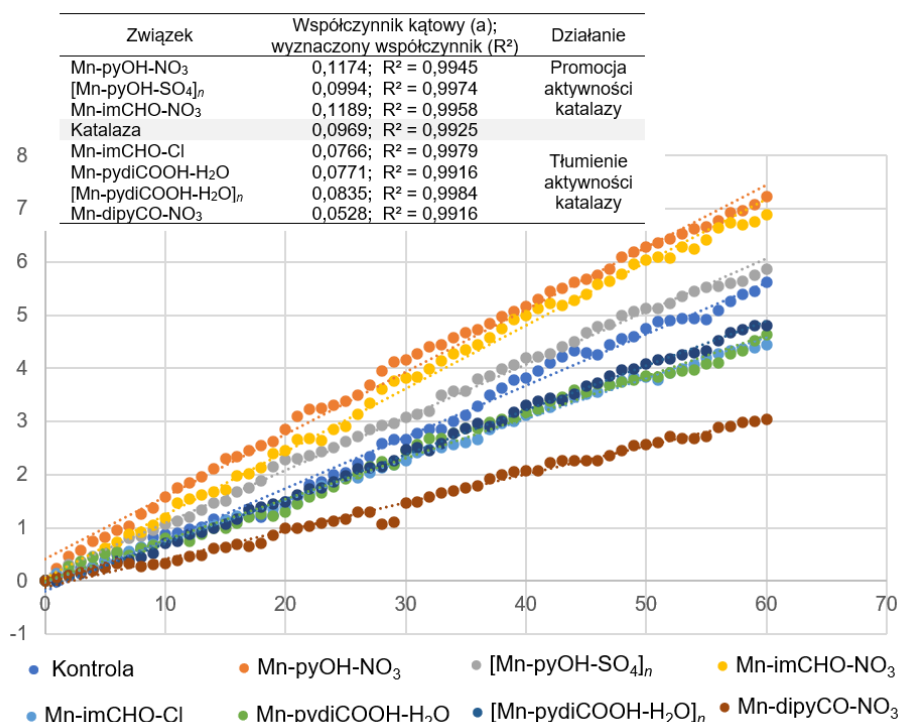


Rys. 8. Powstawanie biofilmu *P. aeruginosa* PAO1 w obecności kompleksów Mn(II), ligandów i soli Mn(II) (stężenia związków – 1-0,125 mM). Absorbancja próbki kontrolnej reprezentuje 100% tworzenia biofilmu (wyniki uznano za istotne w porównaniu z kontrolą; * $p < 0,05$). Dane przedstawiono jako średnią \pm SD, $n = 4$) [H6].

Wpływ kompleksów Mn(II) na aktywność Mn-KAT

Uzasadnionym celem było zbadanie, jak obecność kompleksów Mn(II) wpływa na aktywność katalazy (KAT), jednego z enzymów zapewniających ochronę antyoksydacyjną biofilmu bakteryjnego (0,5 mM). Badania przeprowadzono przy moim współdziałaniu we współpracy z Panem Dr-em Grzegorzem Czerwonką (Instytut Biologii UJK), z wykorzystaniem metody spektroskopii w zakresie UV-Vis. Procentową redukcję absorbancji w czasie, rejestrowałam przy długości fali 240 nm, a kontrolę pozytywną stanowiła próbka katalazy bez kompleksu Mn(II). Rysunek 9 ilustruje wpływ kompleksów Mn(II) na aktywność katalazy w reakcji rozkładu nadtlenu wodoru. Jak pokazano na rysunku 9, dodanie kompleksów Mn(II) do roztworu KAT stopniowo zmniejsza jej aktywność. Miarą wpływu kompleksów Mn(II) na aktywność katalityczną enzymu był kąt nachylenia liniowej zależności redukcji absorbancji od czasu. Im mniejszy kąt nachylenia prostej, tym mniejsza aktywność katalazy, a tym samym większa zdolność hamowania. Parametr odnoszący się do właściwości inhibicyjnych spada w następującej kolejności: **Mn-pyOH-NO₃** < **Mn-imCHO-NO₃** <

$[\text{Mn-pyOH-SO}_4]_n < [\text{Mn-pydiCOOH-H}_2\text{O}]_n < \text{Mn-pydiCOOH-H}_2\text{O} < \text{Mn-imCHO-Cl} < \text{Mn-dipyCO-NO}_3$ [H6]. Przedstawiona kolejność w dużej mierze pokrywa się z kolejnością aktywności antybiofilmowej badanych kompleksów. Kompleksy **Mn-pyOH-NO₃**, **[Mn-pyOH-SO₄]_n** i **Mn-imCHO-NO₃** wydają się promować aktywność KAT, a mimo to przyczyniają się do ograniczenia tworzenia biofilmu. Pozostałe kompleksy hamują aktywność katalazy i tworzenie biofilmu bakteryjnego, ale w znacznie mniejszym stopniu. Można przypuszczać, że pierwsza grupa kompleksów konkuruje z katalazą o miejsce aktywne w centrum katalitycznym (mangan może wiązać się kompetycyjnie z grupą bliską hemu i brać udział w reakcji enzymatycznej). Z drugiej strony nie można wykluczyć, że badane kompleksy mogą działać jako inhibitory strukturalne poprzez interakcje międzycząsteczkowe z katalazą.



Rys. 9. Wpływ kompleksów Mn(II) na aktywność katalazy [H6].

Wpływ kompleksów Mn(II) na produkcję sideroforów (piowerdyny) u *P. aeruginosa*

Piowerdyna należy do grupy sideroforów fluorescencyjnych, zawierających pierścień hydroksychinolinowy modyfikowany łańcuchami aminokwasowymi. Przyczynia się do zwiększenia zjadliwości formy biofilmu *P. aeruginosa*, a jej wydzielanie jest dodatnio skorelowane z tworzeniem biofilmu. W ramach projektu został przeprowadzony eksperyment, mający na celu ocenę wpływu kompleksów Mn(II) na wydzielanie piowerdyny przez *P. aeruginosa* PAO1. Pomiary spektrofluorymetryczne (wyniki wyrażono w jednostkach RLU) wskazały, że nastąpiła redukcja jej wydzielania na poziomie 68 - 87% [H6]. Jest to dobry rezultat jeśli weźmie się pod uwagę fakt, iż streptomycyna hamuje sekrecję piowerdyny w 96%. Największą aktywnością hamującą odznaczał się kompleks z pydiCOOH a najmniejszą polimeryczny kompleks z pyOH.

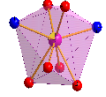
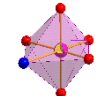
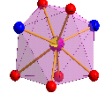
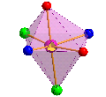
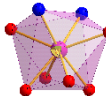
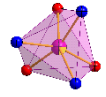
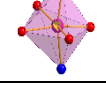
Ocena aktywności cytotoksycznej badanych związków kompleksowych Mn(II) wobec pierwotnych komórek fibroblastów VH10 oraz metodą obrazowania DHI

Test MTT zaliczany do technik pośrednich pozwolił oszacować bezpieczeństwo stosowania kompleksów Mn(II) w badanych stężeniach. Na podstawie pomiarów spektrofotometrycznych ustalono, iż kompleksy nie wykazują toksyczności wobec komórek prawidłowych ($IC_{50} \geq 1 \text{ mM}$) [H6]. Zastosowanie innowacyjnej techniki obrazowania wpływu badanych kompleksów na żywotność komórek VH10 z wykorzystaniem HoloMonitoraM4, potwierdziło brak ich toksycznego działania. Parametrami wykorzystanymi do oceny cytotoksyczności badanych związków była zmienność liczby komórek w czasie eksperymentu (20h) oraz ich konfluencja. Wykorzystanie tej nowoczesnej techniki było możliwe dzięki nawiązaniu współpracy z Panią Dr Beatą Cieślak z firmy Labsoft Sp. z o.o oraz Panem Dr hab. Pawłem Kowalczykiem prof. IFiZZ (Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego PAN).

ZWIĄZEK MIĘDZY STRUKTURĄ A ANTYBIOFILMOWĄ AKTYWNOŚCIĄ BADANEGO SZEREGU KOMPLEKSÓW Mn(II)

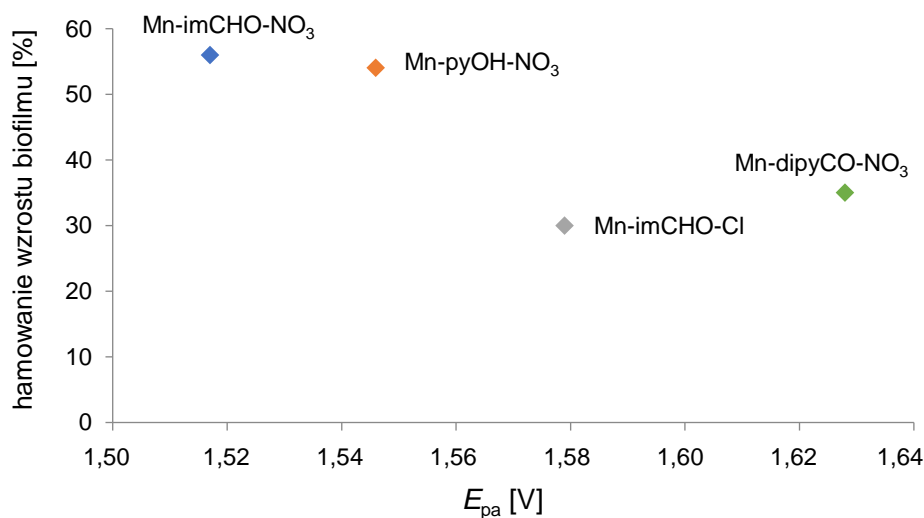
Analiza zależności struktura-aktywność umożliwiła wskazanie grup chemicznych odpowiedzialnych za wywołanie efektu biologicznego w biofilmie. Pozwoliło to na modyfikację działania kompleksu poprzez zmianę jego struktury chemicznej. Dlatego stosując ligandy N-heteroaromatyczne podstawione różnymi grupami funkcyjnymi (-OH, -CHO, -C=O, -COOH), przetestowałam modyfikacje w strukturze kompleksów Mn(II) pod kątem ich działania przeciwbakteryjnego/antybiofilmowego. Spośród kompleksów Mn(II) z pochodnymi pirydyny największą aktywnością charakteryzowały się kompleksy zawierające pyOH (**Mn-pyOH-NO₃** i **[Mn-pyOH-SO₄]_n**) [H6]. Wpływ grupy hydroksymetylowej N-heteroaromatycznych związków na aktywność przeciwnowotworową został omówiony w pracy [H1]. Natomiast wprowadzenie do pierścienia grupy karboksylowej (**Mn-pydiCOOH-H₂O** i **[Mn-pydiCOOH-H₂O]_n**) wiązało się ze spadkiem aktywności o około 10% (stężenie 0,5 mM) [H6]. Największy wzrost masy biofilmu odnotowałam dla kompleksu zawierającego w ligandzie grupę -C=O. Jednak zastosowanie *im* jako liganda dało nieoczekiwany efekt. Kompleks Mn(II) z *im*CHO zarówno rozpoczyna, jak i kończy szereg aktywności antybiofilmowej opisywany powyżej. Zauważyłam, że w tej grupie kompleksów Mn(II) obserwowany jest głównie wpływ jonu nieorganicznego na aktywność antybiofilmową [H6]. Wprowadzenie do struktury kompleksu jonów azotanowych(V) (**Mn-imCHO-NO₃**) w porównaniu do jonów chlorkowych (**Mn-imCHO-Cl**), powoduje znaczną redukcję masy biofilmu (56%). W przeciwieństwie do kompleksów Mn(II) z pochodną imidazolu, w kompleksach z pyOH, to ligand organiczny ma istotny wpływ na ich antybiofilmową aktywność. Umieszczenie jonu azotanowego(V) lub siarczanowego(VI) wiąże się z uzyskaniem % inhibicji masy biofilmu na podobnym poziomie. Na uwagę zasługuje związek pomiędzy efektem strukturalnym a aktywnością biologiczną. Największą aktywność wykazują te kompleksy Mn(II), w których wartość kąta $\angle \text{N-Mn-O}$ mieści się dokładnie w zakresie 71,4 - 72,4° [H6]. Zgodnie z analizą jaką przeprowadziłam (Tabela 3), związki manganu o kącie mniejszym niż 71° wykazują najniższą aktywność antybiofilmową. Natomiast kompleksy z kątem przekraczającym wartość 74° hamują tworzenie biofilmu *P. aeruginosa* PAO1 w sposób umiarkowany.

Tabela 3. Korelacja pomiędzy wybranymi parametrami strukturalnymi a aktywnością antybiofilmową dla kompleksów Mn(II) [H6].

Kompleks	Mn-N (ligand) [Å]	Mn-O (ligand) [Å]	∠ N-C-C-O [°]	∠ N-Mn-O chelate [°]	∠ O-Mn-O chelate [°]	L.K.	% redukcji biofilmu (0,5 mM)	% redukcji. biofilmu (0,25 mM)
Mn-pyOH-NO ₃	2,2792(1)	2,2296(1)	7,31	71,36	51,36		54	49
[Mn-pyOH-SO ₄] _n	2,247(2)	2,2325(2)	-26,23	72,37	-		53	48
Mn-imCHO-NO ₃	2,2185(1) 2,2250(1) 2,222 (śr.)	2,3897(1)- 2,4693(1)	-2,91 -0,30	71,46 72,67 72,07 (śr.)	49,03 52,69 50,86 (śr.)		56	52
Mn-imCHO-Cl	2,2254(2) 2,2319(2) 2,229 (śr.)	2,3955(2) 2,5951(2)	-1,14 -0,31	69,41 72,58 71,00 (śr.)	-		29	24
Mn-dipyCO-NO ₃	2,2715(2) 2,3180(2) 2,295(śr.)	2,3144(2) 2,3049(2)	-3,14 -3,21	69,25 69,03 69,14 (śr.)	54,34 55,19 54,77 (śr.)		36	21
Mn-pydiCOOH-H ₂ O	2,2805(1)	2,1390(1)	-14,22	74,13 74,09 (śr.)	-		48	45
[Mn-pydiCOOH-H ₂ O] _n	2,2630(4)	2,137(3), 2,167(3)	2,88	74,72	-		45	44

WŁAŚCIWOŚCI REDUKUJĄCE A ANTYBIOFILMOWA AKTYWNOŚĆ

Technika woltamperometrii cyklicznej zajmuje szczególne miejsce w analizie nowych materiałów o cechach aktywności biologicznej, z uwagi na możliwość dostarczenia informacji na temat mechanizmu procesów zachodzących w metalicznym centrum kompleksu. Doniesienia literaturowe obejmujące ten obszar badań, pokazują, że parametry elektrochemiczne nie zawsze dają absolutną korelację z danymi o aktywności biologicznej. Biorąc pod uwagę złożoność, zachodzących w biofilmie, procesów biochemicznych trzeba mieć na względzie, że ten typ relacji zależy od dużej liczby parametrów. Wiele ważnych czynników takich jak rozpuszczalność, metabolizm czy przepuszczalność przez błony musi być uwzględnionych w potencjalnej aktywności biologicznej *in vivo*. Należy więc zachować szczególną ostrożność przy interpretacji tego typu zależności, a także odniesieniu ich do badań *in vivo*. Niemniej jednak opisywane są przykłady, w których taką prawidłowość można wskazać. Warto odnotowania są przypadki, w których elektrochemia, zajmująca się różnymi aspektami przeniesienia elektronu (ET), znacząco przyczynia się do rozwoju chemii biomedycznej [51]. Istnieje zatem zbiór zależności pomiędzy reakcjami elektrochemicznymi i biologicznymi właściwościami, dotyczącymi szlaków przeniesienia elektronu np. pomiędzy parametrami określającymi aktywność biologiczną a potencjałem układu [52]. Mając na uwadze powyższe kwestie, w swoich badaniach podjęłam próbę ustalenia zależności między procentową wartością redukcji masy biofilmu a wartością potencjału układu Mn(II)/Mn(III) dla wybranych kompleksów Mn(II) (**Mn-pyOH-NO₃**, **Mn-imCHO-NO₃**, **Mn-imCHO-Cl**, **Mn-dipyCO-NO₃**) [H6]. Wyniki mojej analizy wskazują, że im niższy potencjał anodowy badanego układu redoks, tym lepsze działanie antybiofilmowe wykazują kompleksy manganu (Rys. 10). Jedynie w przypadku **Mn-dipyCO-NO₃** znaleziona prawidłowość nie jest dokładnie zachowana, ponieważ w rozważanych zakresach potencjałów w reakcji redoks uczestniczy również ligand. Wykazanie związku między parametrami może sugerować, że centrum metaliczne oddziałuje z celami biologicznymi w oparciu o reakcje redoks, m.in. wywołanie stresu oksydacyjnego w strukturach biofilmu.



Rys. 10. Zależność między potencjałem oksydacyjnym (E_{pa}) dla pary Mn(II)/Mn(III) a procentową wartością inhibicji wzrostu biofilmu *P. aeruginosa* PAO1 [H6].

Podsumowując, omówione wyniki opublikowanych prac [H2, H3, H4, H5, H6, H7], dotyczących syntezy oraz charakterystyki fizykochemicznej i biologicznej ośmiu nowych związków koordynacyjnych manganu za najważniejsze osiągnięcia należy uznać:

- opracowanie procedur prostej syntezy, które pozwoliły na otrzymanie z dużą wydajnością ośmiu nowych kompleksów manganu(II). Trzy spośród nich należą do grupy kompleksów o L.K.=8, bardzo rzadko spotkanych w przypadku jonu Mn^{2+} . Tak wysoka liczba koordynacyjna jest osiągnięta dzięki obecności chelatowo związanych jonów azotanowych(V);
- fakt, że w oparciu o materiał doświadczalny wykazałam, iż na strukturę/geometrię kompleksów Mn(II) wpływa: i) rodzaj anionu, ii) rodzaj grupy funkcyjnej w N-heteroaromatycznym ligandzie;
- ustalenie wpływu parametrów strukturalnych w kompleksie dimerycznym ($\angle N-Mn-O$, $d(Mn \cdots Mn)$) na właściwości antyferromagnetyczne związku;
- wykazanie, że efektywnymi, funkcjonalnymi mimetykami KAT mogą być dwa spośród projektowanych układów modelowych Mn(II). Potwierdziła to ich aktywność katalityczna w reakcji dysproporcjonowania nadtlenu wodoru;
- ustalenie inhibującego wpływu pięciu kompleksów Mn(II) na aktywność KAT w reakcji rozkładu nadtlenu wodoru;
- wykazanie, że otrzymane kompleksy Mn(II) mogą zostać wykorzystane jako inhibitory wzrostu biofilmu *P. aeruginosa* PAO1. Redukcja masy biofilmu została oznaczona na poziomie 29 - 56% przy zastosowaniu 0,5 mM roztworów kompleksów. Najbardziej aktywne były kompleksy, zawierające pochodne pirydyny z grupą hydroksylową (pyOH);
- ustalenie zależności między efektem strukturalnym, właściwościami redukującymi a aktywnością antybiofilmową otrzymanych kompleksów. Największą aktywność wykazują te kompleksy Mn(II), w których wartość kąta $\angle N-Mn-O$ mieści się dokładnie w zakresie $71,4 - 72,4^\circ$, i dla których E_{pa} stanowi najmniejszą wartość.

Omówione rezultaty sugerują, że hamowanie tworzenia biofilmu przez kompleksy Mn(II) może zachodzić na dwa prawdopodobne sposoby: (i) gdy zakłóca się proces adhezji odwracalnej bakterii, inicjujących tworzenie mikrokolonii (za pomocą słabych oddziaływań niekowalencyjnych lub elektrostatycznych); (ii) gdy metabolizm społeczności zamkniętej w macierzy zewnątrzkomórkowej jest zaburzony w wyniku indukcji stresu oksydacyjnego.

KOMPLEKSY RUTENU NA RÓŻNYCH STOPNIACH UTLENIEŃ JAKO ZWIĄZKI HAMUJĄCE WZROST BIOFILMU *P. AERUGINOSA*

Związki koordynacyjne rutenu cieszą się ogromnym zainteresowaniem zarówno z chemicznego jak i biologicznego punktu widzenia. Gwałtowny rozwój badań nad kompleksami tego metalu zaobserwowano w połowie lat dziewięćdziesiątych, kiedy to nastąpiło odkrycie katalitycznych i biologicznych właściwości tych związków. Stopień utlenienia rutenu w połączeniu koordynacyjnym często warunkuje jego możliwości aplikacyjne. Kompleksy Ru(II) wykorzystywane jako efektywne katalizatory o ściśle zdefiniowanej strukturze [53–57] stały się ważnym narzędziem syntezy organicznej. Związki rutenu na +II i +IV stopniu utlenienia skutecznie katalizują fotoizomeryzację

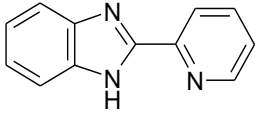
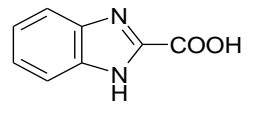
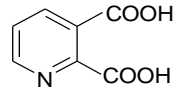
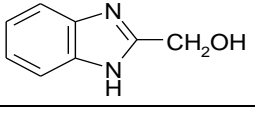
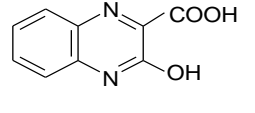
oraz izomeryzację allilowych alkoholi do związków karbonylowych [58]. Cechy wyróżniające je spośród innych materiałów to wysoka aktywność, duża tolerancja na polarne grupy funkcyjne oraz trwałość i odporność na działanie warunków zewnętrznych, co warunkuje ich przydatność w przemyśle. Na szczególną uwagę zasługują unikalne właściwości połączeń rutenu na +II i +III stopniu utlenienia, które bada się pod kątem ich wykorzystania w medycynie, jako leków w terapii nowotworów i chorób zakaźnych. Badania *in vitro* wykazały [59], że stanowią one atrakcyjną alternatywę dla obecnie stosowanych kompleksów Pt(II) ze względu na mniejszą toksyczność i prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych efektów ubocznych. Wyniki badań klinicznych dwóch związków tego metalu NAMI-A oraz KP1019 potwierdzają odpowiednio właściwości hamujące rozwój guza i możliwości jego przerzutów [60,61]. Wprowadzenie stosunkowo obojętnego dla organizmu kompleksu Ru(III), na skutek deficytu tlenu w chorej tkance powoduje redukcję do aktywnego wobec guza kompleksu na +II stopniu utlenienia. Niska toksyczność kompleksów rutenu wynika ze zdolności jonów rutenu(III) do naśladowania jonów żelaza, które wiążą się z wieloma biomolekułami, w tym z transferyną i albuminą surowicy krwi. Kompleksy Ru(II) i Ru(III) mogą posłużyć w przyszłości do produkcji antybiotyków i leków na choroby zakaźne, ponieważ wykazują inhibicyjną aktywność wobec patogennych bakterii i grzybów [62–65] oraz hamujące działanie wobec chorobotwórczych pasożytów wywołujących malarię, chorobę Chagasa czy amebozę [66,67]. Reasumując, możliwość występowania jonów rutenu na różnych stopniach utlenienia w warunkach fizjologicznych sprawia, że kompleksy te mogą stać się związkami o potencjalnie szerokich zastosowaniach pod warunkiem, że bardzo dobrze poznamy ich strukturę oraz właściwości. Taka pełna charakterystyka fizykochemiczna i strukturalna jest punktem wyjścia do zrozumienia właściwości biologicznych kompleksów Ru. Na tle powyższych zagadnień uzasadnione było podjęcie poszukiwań nowych środków antybiofilmowych opartych na związkach koordynacyjnych rutenu. Stąd **w ramach realizacji osiągnięcia naukowego zajęłam się ustaleniem korelacji między strukturą oraz stopniem utlenienia, a właściwościami determinującymi aktywność biologiczną otrzymanych kompleksów rutenu.** Istotne było także zbadanie wpływu warunków syntezy i użytych substratów na strukturę otrzymanych kompleksów. Do badań nad procesami koordynacji jonów centralnych wybrałam ligandy należące do grupy pochodnych: benzimidazolu, pirydyny, pirazyny, które zawierają po dwa potencjalne miejsca donorowe: pirydynowe atomy azotu pierścieni heteroaromatycznych (N,N-donor) oraz atomy tlenu hydroksylowych bądź karboksylowych grup funkcyjnych (N,O-donory) (Tabela 4). Kompleksy metali oparte na benzimidazolu są atrakcyjne, ze względu na ich bogatą chemię koordynacyjną. Ponadto jego pochodne ze względu na potencjalną aktywność biologiczną są szeroko stosowane w medycynie. Pierścień benzimidazolowy występuje w związkach o działaniu terapeutycznym. Jako ważny farmakofor jest wykorzystywany w projektowaniu leków. Przykładem są albendazol, karbendazym i tilomizol [68–71]. Ponadto wiele bis-benzimidazoli jest inhibitorami topoizomerazy I DNA [72]. Z kolei pierścienie pirydynowe i pirazynowe zawierają fragmenty uprzywilejowanych struktur. Kompleksy rutenu na różnych stopniach utlenienia z ligandami N,N- i N,O-donorowymi zostały zsyntezowane i scharakteryzowane z wykorzystaniem następujących metod:

- > rentgenowskiej analizy strukturalnej (technika dyfraktometrii na monokryształach, SC-XRD) z analizą powierzchni Hirshfelda (HS);
- > spektroskopowych: ^1H i ^{13}C NMR, FT-IR, UV-Vis;
- > wyznaczania podatności magnetycznej w temperaturze pokojowej;
- > elektrochemicznych (CV, DPV);

Wyizolowane kompleksy rutenu stanowiły obiekty badań biologicznych, mających na celu:

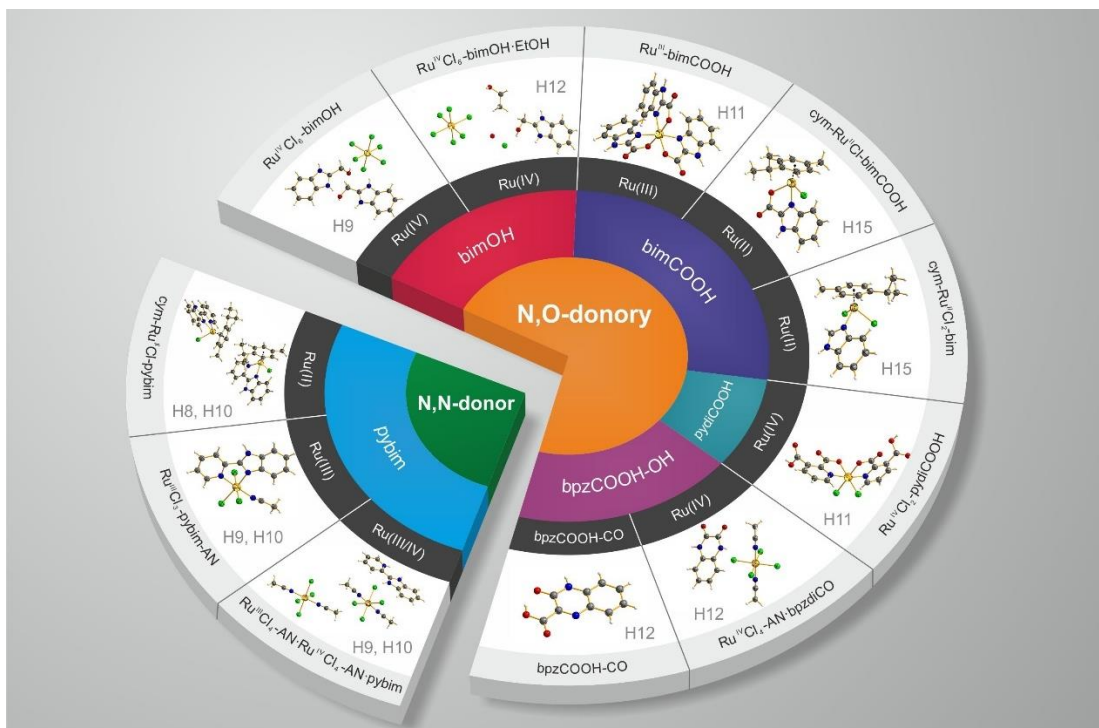
- > ocenę i porównanie aktywności bakteriostatycznej i antybiofilmowej (metoda wybarwiania fioletem krystalicznym, mikroskopia epifluorescencyjna (EFM));
- > badanie wpływu kompleksów na wydzielanie sideroforów (piowerdyny);
- > określenie cytotoksyczności względem ludzkiej nienowotworowej linii komórek nabłonka płuc (BEAS-2B) i komórek prawidłowych ludzkich fibroblastów (VH10);
- > ustalenie prawdopodobnego sposobu oddziaływania kompleksów Ru z biofilmem *P. aeruginosa* poprzez:
 - > określenie wpływu kompleksów Ru z N,N-donorowymi ligandami na zaburzenia procesu adhezji;
 - > ocenę uszkodzeń oksydacyjnych wywołanych przez kompleksy Ru;
 - > ustalenie wpływu kompleksów Ru na ekspresję genów *kata* i *sodB*, kodujących enzymy antyoksydacyjne SOD i KAT;
- > zbadanie interakcji pomiędzy kompleksami rutenu a wybranymi celami biologicznymi poprzez określenie modelu wiązania kompleks-DNA/kompleks-BSA/kompleks-HSA (metoda wygaszania fluorescencji, modelowanie molekularne metodą dokowania).

Tabela 4. Wzory sumaryczne otrzymanych kompleksów Ru(II), Ru(III) i Ru(IV) wraz z ich oznaczeniami stosowanymi w pracy.

Oznaczenie liganda	Wzór strukturalny liganda	Wzór sumaryczny kompleksu rutenu	Oznaczenie kompleksu stosowanego w pracy	Numer CCDC
pybim		$[(\eta^6\text{-}p\text{-cymen})\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}(\text{pybim})]\text{PF}_6$	cym-Ru^{II}Cl-pybim	1441999
		$\text{mer-}[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_3(\text{pybim})(\text{AN})]\cdot\text{pybim}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Ru^{III}Cl₃-pybim-AN	902426
		$(\text{H}_2\text{pybim})_2[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{AN})_2]_2[\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_4(\text{AN})_2]\cdot 2\text{Cl}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Ru^{III}Cl₄-AN-Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim	902427
bimCOOH		$[(\eta^6\text{-}p\text{-cymen})\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}(\text{bimCOOH})]$	cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH	2223311
		$[(\eta^6\text{-}p\text{-cymen})\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{bim})]$	cym-Ru^{II}Cl₂-bim	2223312
		$\text{mer-}[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bimCOOH})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$	Ru^{III}-bimCOOH	1871028
pydiCOOH		$\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_2(\text{pydiCOOH})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH	1871023
bimOH		$(\text{HbimOH})_4[\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_6]\cdot 2\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Ru^{IV}Cl₆-bimOH	902428
		$(\text{H}_3\text{O})_2(\text{HbimOH})_2[\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_6]\cdot 2\text{Cl}\cdot 2\text{EtOH}$	Ru^{IV}Cl₆-bimOH·EtOH	1059868
bpzCOOH-OH		$[\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_4(\text{AN})_2](\text{bpzdiCO})\cdot\text{H}_2\text{O}$	Ru^{IV}Cl₄-AN-bpzdiCO	1996910

PREPARATYKA KOMPLEKSÓW Ru NA RÓŻNYCH STOPNIACH UTLENIEŃ

Niewątpliwie ogromne wyzwanie stanowi synteza połączeń rutenu. Wyizolowanie ich w stanie krystalicznym wymaga uwzględnienia wielu czynników takich jak rodzaj liganda, rozpuszczalników, stosunku molowego i objętościowego użytych reagentów, temperatury i czasu trwania reakcji. Doniesienia literaturowe na temat metodyki otrzymywania związków koordynacyjnych rutenu wskazują na trzy główne drogi pozyskiwania kompleksów tego metalu: metodę strąceniową, z użyciem prekursora i wykorzystaniem roztworu wzorcowego [73,74], gdzie w każdym produkcie wyjściowym jest niezwykle mało reaktywny RuCl_3 . W swoich badaniach zastosowałam metodę wykorzystującą $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymen})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ jako prekursor [H8] oraz odpowiednio przygotowany roztwór chlorku rutenu(III) w kwasie solnym. Ostatnią z metod zmodyfikowałam na potrzeby niniejszego projektu badawczego i nazwałam metodą „z roztworu macierzystego RuCl_3 ” [H9]. Udokumentowane rezultaty w tym zakresie zostały przeze mnie opatentowane [H14]. W zastosowanej procedurze dochodzi do stabilizacji +III lub +IV stopnia utlenienia, zależnej od substratów obecnych w środowisku reakcyjnym (HCl). Dodatkowo właściwości redoksove związków rutenu determinuje również typ rozpuszczalnika (CH_3CN , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Użycie mieszaniny acetonitrylu i etanolu w odpowiednim stosunku objętościowym doprowadziło do uzyskania interesujących obserwacji, z których wynika że acetonitryl pełni rolę liganda i może podstawiać jony chlorkowe, dając kompleksy o geometrii *trans* i składzie $[\text{Ru}(\text{AN})_2\text{Cl}_4]$ [H12]. W odpowiednich warunkach mogą one zostać zastąpione cząsteczkami liganda organicznego prowadząc do powstania kompleksu chelatowego [H9] (Schemat 3). W przypadku syntezy chelatowych kompleksów Ru(III) i Ru(IV) z N-heterocyklicznymi kwasami (bimCOOH, pydiCOOH) przeprowadziłam deprotonację ligandów z użyciem wodorowęglanu sodu [H11].



Schemat 3. Kompleksy rutenu na różnych stopniach utlenienia wyizolowane na drodze syntezy metodami z użyciem prekursora i roztworu macierzystego.

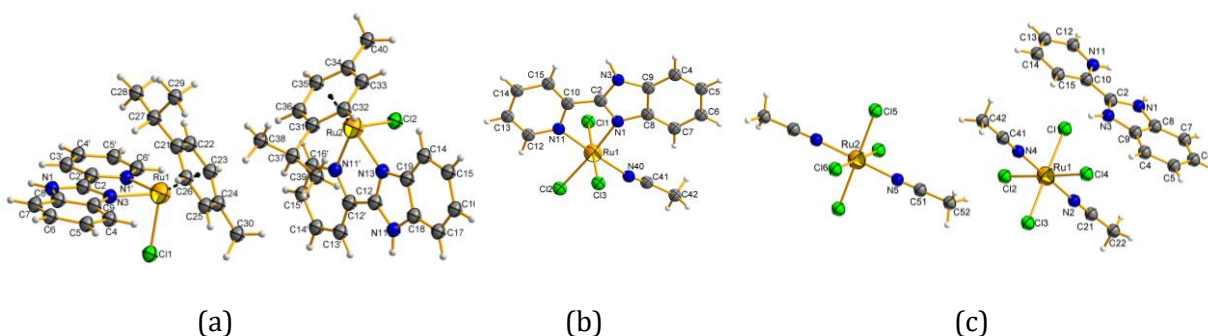
Drugą z metod jaką zastosowałam było użycie prekursora $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymen})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ w celu uzyskania arenowych kompleksów Ru(II) z pybim [H8] i bimCOOH [H15] (Schemat 3). Należy zauważyć, iż dla dwóch procedur preparacyjnych odnotowałam transformację ligandów (bpzCOOH-OH i bimCOOH) w wyniku katalitycznego działania związków rutenu(IV) w reakcji dekarbonylacji lub dekarboksylacji. W wyniku preparatyki otrzymałam kompleksy rutenu na +II, +III i +IV stopniu utlenienia. Wśród nich znajdują się chelatowe związki kompleksowe oraz anionowo-kationowe i obojętne formy z chlorkowymi związkami rutenu (Tabela 4). Część syntez oraz pomiarów metodami spektroskopii IR, UV-Vis, elektrochemicznymi i podatności magnetycznej została zrealizowana w ramach opieki nad częścią doświadczalną pracy doktorskiej (promotorstwo pomocnicze) Pani Patrycji Rogali.

STRUKTURA A WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE

Pomiary metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej (techniką dyfraktometrii na monokryształach, SC-XRD) zostały wykonane przy moim udziale lub współudziale w Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach współpracy z Panem Dr-em Maciejem Hodorowiczem (Zespół Chemii Koordynacyjnej). Natomiast deponowanie danych (baza CCDC), analiza i interpretacja wyników, ich prezentacja tabelaryczna i graficzna oraz opis struktur molekularnych i krystalicznych (na podstawie danych rentgenostrukturalnych) są wkładem własnym. Dla kompleksu **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH** pomiar techniką dyfraktometrii na monokryształach zarejestrowałam w Instytucie Chemii UJK. Proces rozszyfrowywania struktury, analizę i interpretację, prezentację wyników, opis struktury cząsteczkowej i krystalicznej przeprowadziłam samodzielnie. Natomiast dla arenowych kompleksów Ru(II) pomiary rentgenostrukturalne zostały wykonane w Katedrze Chemii Nieorganicznej Politechniki Gdańskiej w ramach współpracy nawiązanej z Panią Dr hab. Katarzyną Kazimierczuk prof. PG. Analiza, interpretacja i prezentacja wyników, deponowanie danych (baza CCDC), opis struktury cząsteczkowej i krystalicznej są moim udziałem. Widma FT-IR z wykorzystaniem techniki ATR (*Attenuated Total Reflectance*) zarejestrowałam w Instytucie Chemii UJK. Widma ¹H NMR i ¹³C NMR dla **cym-Ru^{II}Cl-pybim** i pybim wchodzącego w jego skład zostały wykonane w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie (usługa zlecona). Ich interpretacja i opis przebiegał z moim udziałem. Natomiast widma ¹H NMR i ¹³C NMR dla kompleksów **cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH** i **cym-Ru^{II}Cl-bim** wykonał Dr Karel Klika z German Cancer Research (NMR Spectroscopy Analysis Unit), z którym nawiązałam współpracę. Obliczeń, dotyczących analizy powierzchni metodą Hirshfelda oraz generowania dwuwymiarowych diagramów (d_e od d_i), dokonałam przy użyciu programu Crystal Explorer v. 3.1 (Instytut Chemii UJK), opierając się na danych rentgenostrukturalnych (*.cif).

Wszystkie wyizolowane związki rutenu należą do związków sześciokoordynacyjnych. Wśród badanych układów modelowych znajdowały się chelatowe i monodonorowe związki kompleksowe z ligandami N,N- i N,O-donorowymi (6) oraz jonowe/obojętne formy z chlorkowymi kompleksami Ru(IV) (4). W przypadku tych ostatnich ligandy organiczne ulegały protonacji (HL⁺) i zajmowały miejsce w sieci krystalicznej, kompensując ładunek chlorkowych kompleksów rutenu(IV), zawierających dwie cząsteczki acetonitrylu. W kompleksach zaobserwowałam, aż osiem różnych typów

chromoforów. Na ich skład wpływa, oprócz ligandów (organicznego lub *p*-cymenu), obecność w sferze koordynacyjnej cząsteczek acetonitrylu lub jonów chlorkowych. W grupie związków zawierających ligand N,N-donorowy wyosobniłam kompleksy Ru(II) [H8], Ru(III) i Ru(IV) [H9] w zależności od zastosowanej metody syntezy. W kompleksach na +II i +III stopniu utlenienia (Rys. 11) ligand organiczny dawał połączenia koordynacyjne z utworzeniem pięcioczłonowego pierścienia chelatowego, stabilizującego strukturę kompleksu. W **cym-Ru^{III}Cl-pybim** do centrum metalicznego koordynuje także cząsteczka *p*-cymenu oraz jon chlorkowy [H8]. Typ geometrii wokół jonu rutenu scharakteryzowałam jako *pseudo*-oktaedryczną lub rodzaju stołka fortepianowego. W pozycji „siedzenia” stołka znajduje się aren, a pozycję trzech „nóg” stanowią atomy donorowe liganda i jony Cl⁻. Odległości Ru-Cg1/Cg2 (dwa jony kompleksowe niezależne symetrycznie) są najkrótsze i osiągają wartość 1,67/1,68 Å. Nieco dłuższe są wiązania Ru-N (2,08 i 2,12 Å), wykazujące nieznaczną asymetrię. Zdecydowanie największą odległość odnotowałam w przypadku Ru-Cl (2,41Å). Zarejestrowane widma ¹H NMR i ¹³C NMR bardzo dobrze korelują z opisaną strukturą. Obserwowane przesunięcia chemiczne potwierdzają koordynację ligandów organicznych. Analiza widm pozwoliła na zobrazowanie oddziaływań, występujących w kompleksie, a także wskazała na trwałość struktury w roztworze. Podobnie jest w przypadku widm FT-IR. W obrazach spektralnych kompleksów zaobserwowałam przesunięcia pasm, świadczące o koordynacji atomów azotu pybim oraz *p*-cymenu. Analiza widma wskazała także na obecność jonowo związanych PF₆⁻.

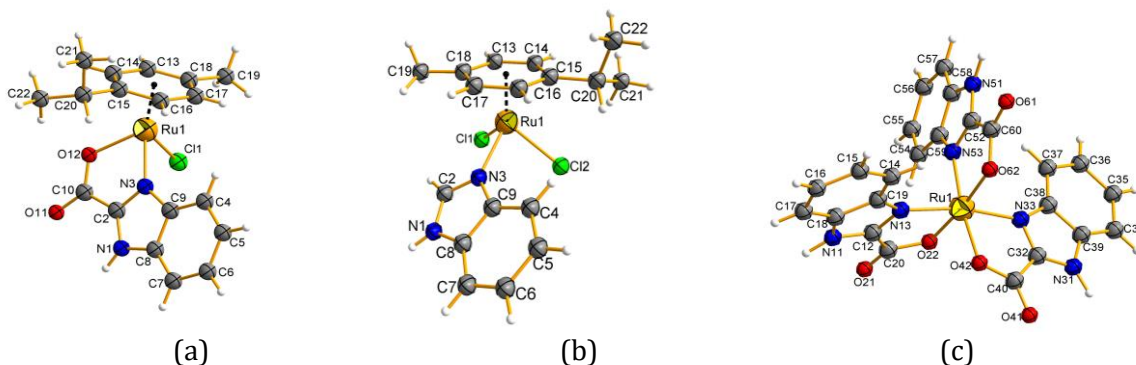


Rys. 11. Struktury molekularne otrzymanych kryształów **cym-Ru^{III}Cl-pybim** (a), **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** (b) i **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim** (c) [H8, H9].

W kompleksie **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** jon metalu, oprócz liganda, tworzy wiązania koordynacyjne z trzema jonami chlorkowymi oraz cząsteczką acetonitrylu [H9]. Należy zauważyć, że w sieci krystalicznej obecny jest też nieskoordynowany pybim. W wiązaniach Ru-N_{pybim} zaobserwowałam nieznaczną asymetrię. Natomiast odległość Ru-N_{AN} wynosi 2,11 Å. Najdłuższe wiązania odnotowałam w przypadku Ru-Cl (2,34 – 2,37 Å). To wpływa na zniekształcenie oktaedru opisującego najbliższe otoczenie jonu Ru(III). Deformacja płaszczyzny ekwatorialnej jest też spowodowana wartościami kątów walencyjnych N-Ru-N. Trzy pozycje B rozmieszczone w linii prostej i trzy pozostałe A prostopadłe do osi wskazują na izomerię meridionalną. Analiza absorpcyjnych widm podczerwonych wykazuje zgodność ze strukturą, co do koordynacji cząsteczki pybim (oraz obecności nieskoordynowanej cząsteczki liganda) i acetonitrylu [H9]. Natomiast w przypadku **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim**

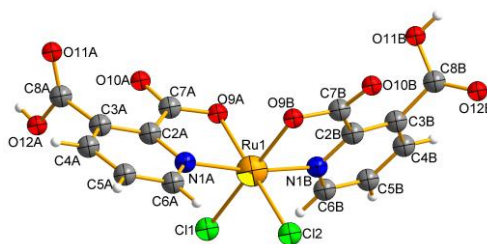
w strukturze są dwa niezależne symetrycznie centra metaliczne posiadające +III i +IV stopień utlenienia (Rys. 11) [H9]. W komórce elementarnej znajdują się: anionowy kompleks Ru(IV) zawierający cząsteczki acetonitrylu i jony chlorkowe, dwa aniony kompleksowe Ru(III) o tym samym składzie oraz protonowane formy dwóch pybim. Sfery koordynacyjne obu jonów wykazują geometrię zniekształconą oktaedryczną. Powodem deformacji jest głównie osiowe spłaszczenie wielościanu. Jony chlorkowe tworzące płaszczyznę oktaedru znajdują się w odległościach 2,33 – 2,36 Å od jonów rutenu. Z kolei długości wiązań między atomami azotu (acetonitryl), zajmującymi pozycje aksjalne, a Ru wynoszą 2,02 Å. Analiza widm FT-IR wykazuje zgodność z danymi pochodzącymi z analizy rentgenostrukturalnej. Na jej podstawie potwierdziłam koordynację CH₃CN oraz obecność sprotonowanego liganda. Charakterystyka spektroskopowa została szczegółowo omówiona w pracy [H9].

Drugą badaną grupę stanowią kompleksy rutenu z N,O-donorowymi ligandami (N-heteroaromatyczne alkohole i kwasy oraz ligand zawierający obie grupy funkcyjne). Zastosowanie bimCOOH (Rys. 12) doprowadziło do utworzenia kompleksów metalu na +II [H15] i +III stopniu utlenienia [H11]. Należy podkreślić, że w reakcji otrzymywania **cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH** z niewielką wydajnością wyosobniono także **cym-Ru^{II}Cl₂-bim** [H15], w którym ligand uległ transformacji do benzimidazolu, a następnie utworzył kompleks Ru(II) (Rys. 12). Prekursor zawierający jony rutenu(II), jako katalizator, bierze udział w reakcji dekarboksylacji liganda [H15]. W **cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH** ligand wykazuje N,O-donorowy sposób koordynacji, a chelatowy pierścień przyczynia się do trwałości związku. Wiązania Ru-N/Ru-O są niemalże symetryczne (2,09 – 2,12 Å), a ich długości są znacznie krótsze niż odległość Ru-Cl (2,4 Å). Odnotowano podobne odległości Ru-Cg1 (1,66 Å), jak w wyżej opisanym arenowym kompleksie z pybim. W drugim kompleksie bim pełni rolę liganda monodonorowego podobnie jak dwa jony chlorkowe i *p*-cymen [H15]. Jak należy się spodziewać długości wiązań Ru-N, Ru-Cl i Ru-Cg1 charakteryzują się podobnymi wartościami. Oba związki posiadają typową dla tych kompleksów geometrię stołka fortepianowego. Widma ¹H NMR i ¹³C NMR świetnie korelują z danymi rentgenostrukturalnymi. Analiza przesunięć chemicznych wskazuje na koordynację ligandów organicznych oraz stabilność struktury w roztworze. W widmach IR kompleksów odnotowałam przesunięcia pasm, świadczące o koordynacji atomów donorowych bimOH, bim oraz *p*-cymenu.



Rys. 12. Struktury molekularne wyosobnionych kryształów **cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH** (a), **cym-Ru^{II}Cl₂-bim** (b) i **Ru^{III}-bimCOOH** (c) [H11, H15].

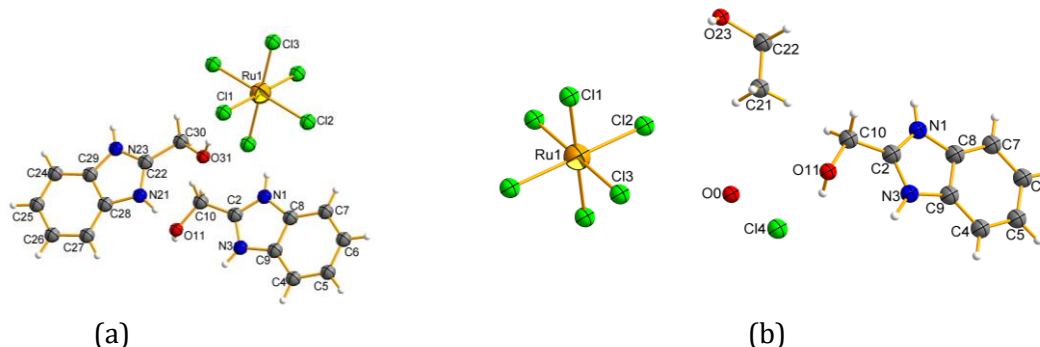
Metoda syntezy „z użyciem roztworu macierzystego” skutkowała wyosobnieniem kryształów **Ru^{III}-bimCOOH**. Do jonu centralnego koordynują, aż trzy cząsteczki liganda (model N,O-donorowy) w postaci monoanionu [H11]. Pierścienie chelatowe nie wykazują w tym przypadku planarności (odchylenie o 6°). Wiązania Ru-N/Ru-O są prawie symetryczne. Otoczenie jonu rutenu opisałam jako zniekształcony oktaedr z płaszczyzną ekwatorialną wyznaczoną przez trzy atomy N i jeden atom O. Na deformację największy wpływ miały wartości kątów N-Ru-N i N-Ru-O, odbiegające od wymaganych dla regularnego wielościanu. Usytuowanie atomów donorowych wskazuje na izomerię meridionalną. Potwierdzenie koordynacji liganda dostarcza analiza widm FT-IR. W kolejnym scharakteryzowanym związku, **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH**, ligand uległ deprotonacji do monoanionu (Rys. 13). Jon Ru(IV) wykazuje silne powinowactwo do atomów donorowych azotu (pirydyny) i atomu tlenu (grupa karboksylanowa) [H11]. Wskazują na to dość symetryczne i krótkie wiązania Ru-N/Ru-O (2,04 – 2,07 Å). Na podkreślenie zasługuje fakt, że utworzony pięcioczłonowy pierścień wykazuje chelatoaromatyczność. Wpływa to dodatkowo na trwałość związku. Do jonu metalu koordynują także dwa jony chlorkowe zajmujące pozycje *cis*. Odległości Ru-Cl są nieco mniejsze niż w przypadku **Ru^{III}-bimCOOH**. Geometrię sfery koordynacyjnej opisałam za pomocą zniekształconego oktaedru, w którym ekwatorialną płaszczyznę stanowią dwa atomy tlenu i dwa jony Cl⁻. Deformacja wynika z asymetryczności wiązań i odchylenia wartości kąta walencyjnego N-Ru-N o około 10°.



Rys. 13. Struktura molekularna wyizolowanych kryształów **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH** [H11].

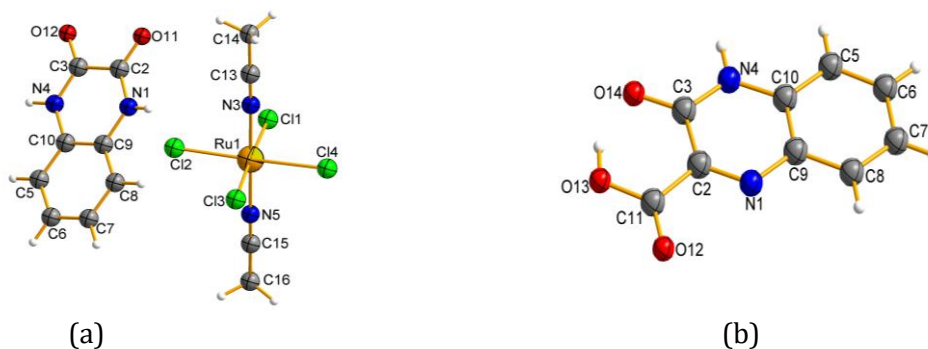
Dla kompleksów rutenu z bimCOOH oraz pydiCOOH, na podstawie wielkości parametru $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ [50], określiłam model koordynacji jonów karboksylanowych. Uzyskane wartości 311 i 373 cm^{-1} wskazują na monodonorowy sposób koordynacji karboksylanu. Warunki podczas syntezy z bimOH wpłynęły na powstanie sprotonowanej formy liganda i doprowadziły do wyizolowania kompleksu kationowo-anionowego (**Ru^{IV}Cl₆·bimOH**) [H9]. Heksachlororutenian(IV) jest kompensowany ładunkiem dwóch HbimOH (Rys. 14). W sieci krystalicznej znajduje się także jon chlorkowy oraz dwie cząsteczki wody. Odległości Ru-Cl w kompleksie izoleptycznym są zróżnicowane i wynoszą 2,28 – 2,38 Å. Wielościan koordynacyjny stanowi lekko zniekształcony oktaedr. Modyfikacja warunków syntezy tego związku nie skutkowało otrzymaniem kompleksu z ligandem organicznym. Spowodowała jedynie wprowadzenie do struktury cząsteczek etanolu poprzez zastąpienie ligandów i uzyskanie **Ru^{IV}Cl₆·bimOH·EtOH** [H12]. W tym kompleksie wiązania Ru-Cl są bardziej symetryczne, a ich długości wynoszą średnio 2,38 Å, co wskazuje na oktaedryczną geometrię sfery

koordynacyjnej. Analiza widm FT-IR dla $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_6 \cdot \text{bimOH}$ i $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_6 \cdot \text{bimOH} \cdot \text{EtOH}$ potwierdziła protonację liganda ($\nu_{\text{N-H}}$), obecność cząsteczek wody krystalizacyjnej ($\nu_{\text{O-H}}$) i etanolu oraz jonu hydroniowego w sieci krystalicznej.



Rys. 14. Struktury molekularne otrzymanych kryształów $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_6 \cdot \text{bimOH}$ (a) oraz $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_6 \cdot \text{bimOH} \cdot \text{EtOH}$ (b) [H9, H12].

Na uwagę zasługuje fakt, iż w reakcji pochodnej chinoksaliny – bpzCOOH-OH z roztworem macierzystym, zamiast spodziewanej koordynacji doszło do reakcji dekarbonylacji, katalizowanej jonami rutenu (*in situ*) [H12]. W efekcie uzyskałam chlorkowy kompleks rutenu(IV), zawierający dwie cząsteczki acetonitrylu w pozycji *trans* oraz 1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dion ($\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_4\text{-AN}\cdot\text{bpzdiCO}$), znajdujący się w sieci przestrzennej (Rys. 15). Co istotne, w zastosowanej procedurze obserwowałam obecność dwóch frakcji w postaci krystalicznej. Pierwszą okazał się bpzCOOH-OH , którego struktura ujawniła obecność formy ketonowej (postać handlowa występuje jako kwas 3-hydroksy-2-chinoksalinokarboksylowy) (Rys. 15). Analiza widm FT-IR również potwierdziła transformację liganda oraz koordynację acetonitrylu do jonu metalu.

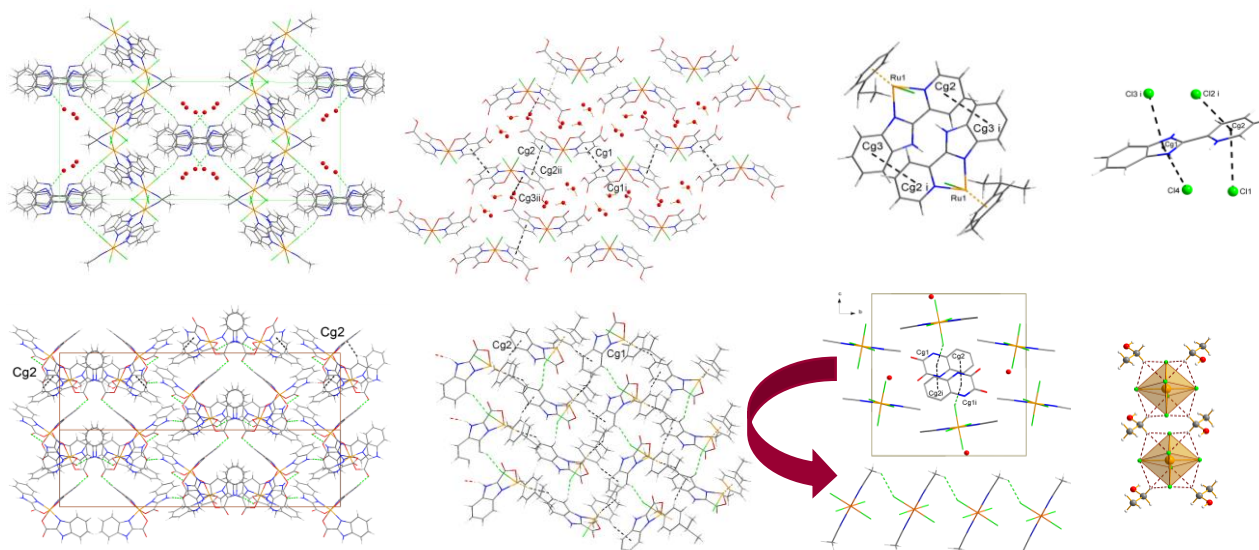


Rys. 15. Struktury molekularne wyosobnionych kryształów $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_4\text{-AN}\cdot\text{bpzdiCO}$ (a) oraz bpzCOOH-OH (b) [H12].

W celach porównawczych wyizolowałam i scharakteryzowałam kompleks $[\text{Ru}(\text{AN})_2\text{Cl}_4]$ [H12], głównie na potrzeby badań mikrobiologicznych, aby wykluczyć dominujące, przeciwbakteryjne działanie liganda [H12]. Długości wiązań Ru-N (2,02 – 2,04 Å) i Ru-Cl (2,33 – 2,37 Å) wykazują podobieństwo do tych obserwowanych dla $\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4\text{-AN}\cdot\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_4\text{-AN}\cdot\text{pybim}$.

Odpowiednia strategia syntezy oraz dobór ligandów umożliwiła otrzymanie nowych kompleksów o różnorodnej topologii oraz bogatej architekturze sieci krystalicznej (1D, 2D i 3D). Mogą one posłużyć jako dobre układy modelowe do badania właściwości

biologicznych dla nowej klasy materiałów. Generowanie architektury odbywa się na zasadzie wyboru sposobu aranżacji motywów strukturalnych, utworzonej na bazie klasycznych wiązań wodorowych i niekonwencjonalnych oddziaływań. Rodzaj architektury w kryształach zależy także od stosowanych w trakcie syntezy lub krystalizacji rozpuszczalników. Wykorzystanie polarnych rozpuszczalników jak etanol czy acetonitryl prowadzi bowiem do stabilizacji lipofilowych agregatów. Na rysunku 16 zaprezentowałam różne formy architektoniczne obserwowane w sieciach krystalicznych wyizolowanych kompleksów rutenu. Właściwości wiązań wodorowych oraz oddziaływań międzycząsteczkowych o charakterze niekowalencyjnym scharakteryzowałam w oparciu o analizę rentgenostrukturalną. W swoich badaniach szczególną uwagę poświęciłam analizie słabych oddziaływań niekowalencyjnych (Schemat 4). Ich obecność ma istotny wpływ nie tylko na właściwości strukturalne, ale również biologiczne związku. Wiadomo, że występowanie oddziaływań niekowalencyjnych determinuje trwałość kompleksów w roztworze, co jest istotne w przypadku badań biologicznych.



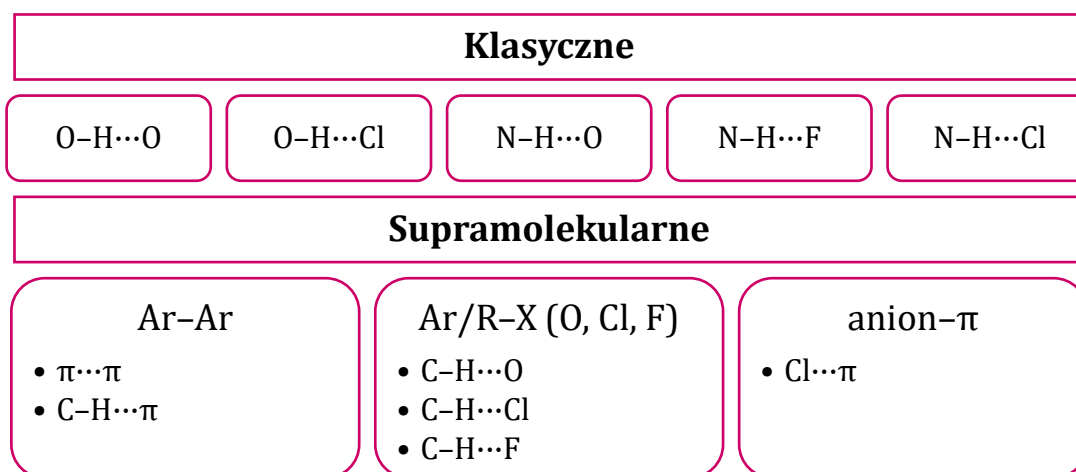
Rys. 16. Interesujące formy architektoniczne zaobserwowane w strukturach badanych kompleksów rutenu [H8, H9, H11, H12, H15].

Obecność wykorzystanych w projekcie ligandów, zawierających N-heteroaromatyczne pierścienie warunkowało utworzenie oddziaływań typu $\pi \cdots \pi$ *stacking*, polegające na przyciąganiu pomiędzy ujemnym ładunkiem elektronów π a dodatnim ładunkiem zlokalizowanym na zrbie σ drugiego pierścienia. Choć powstawanie tych słabych kierunkowych sił pomiędzy pierścieniami, zawierającymi π -elektronowe układy było trudne do przewidzenia, to jednak w przypadku obecności silniejszych oddziaływań niezwykle istotne, bo wpływało na właściwości kryształów. Pierścienie aromatyczne mogą oddziaływać w pozycji równoległej, prostopadłej względem siebie bądź w ustawieniach pośrednich. Na ich siłę wpływa powierzchnia pola kontaktujących się dwóch pierścieni. Im większe pole tym wiązanie jest silniejsze, a to za sprawą wpływu sił elektrostatycznych oraz van der Waalsa. Orientacja względem siebie dwóch pierścieni jest podyktowana także wpływem elektrostatycznych sił odpychających warunkowanych obecnością układów π -elektronowych. W pięciu badanych związkach

kompleksowych (**cym-Ru^{II}Cl-pybim**, **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN**, **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim**, **cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH** i **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH**) odnotowałam oddziaływania o geometrii przesuniętej równolegle [H8, H9, H11, H15]. Jest to najbardziej korzystna i stabilna energetycznie forma. Analiza struktury krystalicznej pozwoliła na wskazanie interesujących motywów architektury z udziałem tego typu oddziaływań. Do szczególnie ciekawych należą dwu i trójwarstwowe układy pierścieni aromatycznych, związanych z obecnością dwóch akceptorów lub dwóch donorów. Opisane przeze mnie oddziaływania mieszczą się w zakresie 3,7 – 3,8 Å. Oddziaływania typu *face-to-edge* są traktowane jak słabe wiązanie wodorowe typu C-H...π. Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Malone [75], w kompleksach rutenu, te oddziaływania scharakteryzowałam jako należące do II i III typu [H8, H9, H11, H15].

Jak należy się spodziewać wprowadzenie do pierścienia heteroatomu N skutkowało wytworzeniem silniejszych oddziaływań π...π *stacking* z uwagi na polaryzację układu. Obserwuje się wówczas interakcję dwóch dipoli. Liczne oddziaływania między pierścieniami im, py czy pz zaobserwowałam w większości wyizolowanych kryształów.

Wiązania wodorowe i słabe oddziaływania niekowalencyjne



Schemat 4. Wiązania wodorowe i słabe oddziaływania o charakterze niekowalencyjnym występujące w badanych kompleksach rutenu [H8, H9, H11, H12, H15].

Niezwykła forma architektoniczna **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** opiera się na klasycznych wiązaniach N-H...O i N-H...Cl oraz słabych interakcjach typu C-H...π i π...π *stacking*, w których uczestniczą pierścienie aromatyczne [H9]. Cząsteczki kompleksów są połączone bifurkacyjnymi wiązaniami i tworzą łańcuchy *zig-zag* w kierunku [010]. W każdym z hydrofobowych kanałów biegnących wzdłuż [001] rezydują cząsteczki wody (Rys. 16). Analiza **cym-Ru^{II}Cl-pybim** na poziomie supramolekularnym wykazała obecność klasycznych wiązań typu N-H...Cl, N-H...F oraz słabych oddziaływań typu C-H...Cl, C-H...π i π...π [H8]. Inną formą stabilizacji struktury krystalicznej są rzadko spotykane czterocentrowe oddziaływania (C-H...F). Oddziaływania typu C-H...Cl przyczyniają się do asocjacji w wodorowe dimery (Rys. 16). W kompleksie **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim** odnotowałam niezwykle rzadko spotykane interakcje

typu anion- π o unikalnych własnościach (Rys. 16) z punktu widzenia przydatności nowych materiałów [H9]. Analiza upakowania w sieci **cym-Ru^{III}Cl-bimCOOH** wskazała na obecność międzycząsteczkowych oddziaływań typu N-H...O, C-H...Cl i C-H... π [H15]. Jednostki strukturalne są połączone poprzez oddziaływania C-H... π w łańcuchy, które są spinane za pomocą C-H... π i C-H...Cl. Do trwałości sieci krystalicznej **cym-Ru^{III}Cl₂-bim** przyczyniają się oddziaływania typu N-H...Cl i C-H...Cl [H15]. Interesującym elementem tej architektury są oddziaływania C-H...Cl, które posłużyły do konstrukcji wodorowych tetramerów (Rys. 16). Na podkreślenie zasługuje fakt, że odnotowałam w sieci obecność trifurkacyjnych akceptorowych oddziaływań typu C-H...Cl. Spójność struktury **Ru^{III}-bimCOOH** utrzymują klasyczne wiązania wodorowe typu N-H...O oraz słabe oddziaływania pierścieni aromatycznych, ustawionych w pozycjach równoległych bądź pośrednich [H11]. To właśnie oddziaływania typu C-H... π i π ... π przyczyniają się do utworzenia fantazyjnego wzoru w postaci „struktury dywanowej” (Rys. 16). Stabilizację upakowania w strukturze **Ru^{IV}Cl₆-bimOH** zapewniają głównie wiązania wodorowe typu N-H...O, O-H...O, O-H...Cl i N-H...Cl [H9]. Zaobserwowałam także obecność oddziaływań π ... π *stacking*. Systemy złożone z trzech lub dwóch pierścieni aromatycznych ustawione są równolegle względem siebie. Natomiast heksachlororuteniany(IV) generują sieć rombowa. W sieci krystalicznej **Ru^{IV}Cl₆-bimOH-EtOH** występuje szereg elementów supramolekularnej architektury, opartych na klasycznych wiązaniach wodorowych i niekonwencjonalnych oddziaływań typu N-H...Cl, C-H...Cl i π ... π [H12]. Należą do nich połączenia wielościanów koordynacyjnych za pomocą klasycznych wiązań typu N-H...Cl oraz rzadko spotykanych czterocentrowych oddziaływań typu C-H...Cl (trifurkacyjnych). Ten niezwykle rzadko spotykany typ oddziaływań czterocentrowych stanowi zaledwie 5% badanych interakcji międzycząsteczkowych. Utworzone wstęgi dyskretnych centrosymetrycznych rutenianów(IV) (oktaedry) są przeplatane warstwami równolegle ułożonych kationów 2-(hydroksymetylo)-1*H*-benzimidazol-3-ium. Pomędzy nimi występują interakcje typu π ... π *stacking*, w których pierścienie bim przyjmują konformację antyperiplanarną. Sieć wstęg utworzonych na bazie mostków wodorowych pomiędzy naprzemiennie ułożonymi heksachlororutenianami(IV) a etanolem zidentyfikowałam jako „molekularne klipsy” (Rys. 16). Kompleks **Ru^{IV}Cl₄-AN-bpzdICO** reprezentuje dużą różnorodność międzycząsteczkowych oddziaływań: O-H...O, N-H...Cl, C-H...Cl, C-H...O Cl... π , π ... π *stacking* [H12]. Wykorzystanie motywów strukturalnych w postaci obojętnych kompleksów Ru(IV) generuje łańcuchy *zig-zag*. One z kolei tworzą kanały (o charakterze hydrofilowym) wypełnione aromatycznymi pierścieniami ligandów o charakterze hydrofobowym. Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w ujęciu ilościowym poprzez wykorzystanie mapy 3D powierzchni Hirshfelda została obszernie omówiona w pracach [H10, H11, H12, H15]. Uzyskane przeze mnie wyniki potwierdziły obecność słabych oddziaływań typu π ... π *stacking* i C-H... π w badanych kompleksach. Analizując powierzchnię metodą Hirshfelda otrzymałam również dwuwymiarowe wykresy „odcisków palców” (*2D fingerprint plot*) na podstawie których ustaliłam, iż bliskie kontakty typu H...H, C...H i Cl...H odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu spójności krystalicznej struktur. W artykułach [H10, H11, H12] podjęłam próbę znalezienia związku między różnicą elektroujemności, występującą w analizowanych kontaktach

a właściwościami biologicznymi układu (z założeniem, że w roztworze struktura kompleksów zostaje zachowana). W przypadku kompleksów rutenu z pybim badałam także wpływ parametrów topologicznych, na aktywność biologiczną kompleksów. Analiza HS wykazała pewną korelację między aktywnością przeciwbakteryjną a ważnym parametrem topologicznym, asferycznością (Ω), który może na nią wpływać. Zaobserwowałam, że parametr Ω wzrasta w następującej kolejności dla kompleksów rutenu: kompleks Ru(III) < kompleks Ru(II) < kompleks Ru(III/IV). Szereg ten pokazuje, że wraz ze wzrostem parametru zmniejsza się aktywność antybiofilmowa (przy stężeniu 1 mM) [H10].

Największy udział kontaktów w kompleksie **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** odpowiadał oddziaływaniom H...H; (23,4%). Do znaczących interakcji należy zaliczyć także kontakty Cl...H/H...Cl, stanowiące 19% całkowitej powierzchni, O...H/H...O mające 14,9% udziału oraz C...H/H...C (12,4%) [H10]. Z kolei dla kompleksu **cym-Ru^{II}Cl-pybim** dominowały kontakty typu H...F/F...H (33,9%), H...H (33,3%), C...H/H...C i Cl...H/H...Cl (odpowiednio 11,8 i 9,8%) [H10]. W przypadku kompleksu **Ru^{III}Cl₄-AN-Ru^{IV}Cl₄-AN-pybim** przeważały interakcje typu Cl...H/H...Cl (38,3%). Natomiast oddziaływania H...H przyczyniły się w 16,3%, C...H w 11,0% a Cl...O/O...Cl w 9,0% [H10]. Wkład innych kontaktów do powierzchni Hirshfelda był niewielki lub znikomy i wynosił 0,1–6,2% dla wszystkich trzech struktur. Jak widać, wspólną cechą omawianych wyżej kompleksów jest obecność trzech powtarzających się kontaktów – H...H, Cl...H i C...H. Dostrzegalną różnicą było także to, że każdy kompleks wyróżniał się dodatkowym oddziaływaniem, którego nie znalazłam w przypadku pozostałych analiz (H...O, H...F i Cl...O). Ponadto analiza udziału procentowego wykazała, że duża różnica elektroujemności kontaktów dominuje w kompleksie **Ru^{III}Cl₄-AN-Ru^{IV}Cl₄-AN-pybim** (56,1%) w porównaniu z kompleksami **cym-Ru^{II}Cl-pybim** i **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN**, gdzie tego typu kontakty osiągnęły mniejszy odsetek (odpowiednio 48,6% i 40,1%) [H10]. Ponadto wykazałam, że przewaga polarności kontaktów międzycząsteczkowych koreluje również z aktywnością biologiczną kompleksów rutenu. Zauważyłam także, że im większy udział kontaktów wykazujących dużą różnicę elektroujemności, tym mniejsza aktywność antybiofilmowa kompleksów Ru. W przypadku interakcji o małej różnicy elektroujemności między parami nie zaobserwowałam takiego związku.

Interesującą cechą prezentowanej analizy są interakcje, takie jak C...H i C...C, które choć wnoszące niewielki wkład, wydają się być ważne dla aktywności biologicznej. I tak ustaliłam, że dla kompleksów Ru z pybim procent udziału obu oddziaływań C...H i C...C wzrastał w następującej kolejności: kompleks Ru(III/IV) < kompleks Ru(II) < kompleks Ru(III). Opisany szereg jest zgodny z aktywnością antybiofilmową (przy stężeniu 1 mM).

Zgodnie z oczekiwaniami, analiza powierzchni Hirshfelda dla **Ru^{III}-bimCOOH** pokazała, że dominujące oddziaływania H...H (28%) i O...H (19,2%) mogłam zaobserwować na powierzchni Hirshfelda jako bardzo bliskie [H11]. Średni udział reprezentują interakcje C...C (8,4%) i C...H (8,2%). Z kolei analiza HS dla **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH** wskazała na więcej typów kontaktów w porównaniu do **Ru^{III}-bimCOOH**. Największy udział w powierzchniach Hirshfelda przypisałam interakcjom typu O...H (20,5%), O...O (12,3%), H...H (11,3%) i Cl...H (10,4%) [H11]. Mniej znaczące obszary na powierzchniach Hirshfelda odpowiadają oddziaływaniom typu C...H (5,5%) i C...O (5,0%). W obu kompleksach porównywalny udział odnotowano jedynie w przypadku interakcji typu

O...H. Istotną różnicę zaobserwowałam w procentowym udziale międzycząsteczkowych kontaktów typu H...H, O...O i C...C. Dodatkowo, zauważyłam, że w **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH** dominują pary kontaktów, wykazujących się dużą różnicą elektroujemności w przeciwieństwie do **Ru^{III}-bimCOOH**, gdzie obserwuje się ich mniej. Prawdopodobnie przyczynia się to do większej aktywności antybiofilmowej **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH** [H11]. W chlorkowych kompleksach rutenu(IV) dominują kontakty typu H...Cl/Cl...H i H...H [H12]. Istotną różnicę obserwuje się między udziałem (%) międzycząsteczkowych kontaktów typu H...Cl/Cl...H w badanych kompleksach, podczas gdy porównywalne udziały stwierdza się dla oddziaływań H...H. Zgodnie z oczekiwaniami, średni region (**Ru^{IV}Cl₆-bimOH-EtOH**) jest reprezentowany przez interakcje O...H/H...O i O...Cl/Cl...O [H12]. Z kolei analiza powierzchni Hirshfelda **Ru^{IV}Cl₄-AN-bpzdico** wskazuje na więcej typów bliskich kontaktów w porównaniu do **Ru^{IV}Cl₆-bimOH-EtOH**. Jako oddziaływania dominujące, kontakty H...C/C...H również wnoszą wkład w powierzchnie Hirshfelda [H12]. Inne znaczące miejsca na powierzchniach Hirshfelda odpowiadają interakcjom typu O...H/H...O, N...H/H...N i O...Cl/Cl...O. Na podstawie analizy udziału procentowego, ustaliłam, że polarny charakter oddziaływań w kompleksie **Ru^{IV}Cl₆-bimOH-EtOH** istotnie dominuje (66,6%), w przeciwieństwie do **Ru^{IV}Cl₄-AN-bpzdico**, gdzie te oddziaływania (50,1%) mają podobną wartość jak w przypadku oddziaływań o niższej różnicy elektroujemności między parą kontaktów [H12]. Ta różnica prawdopodobnie przyczynia się do nieco lepszej aktywności antybiofilmowej **Ru^{IV}Cl₆-bimOH-EtOH**.

Absorpcyjne widma elektronowe (UV-Vis) ligandów, soli rutenu(III) i kompleksów rutenu w roztworze wodnym/metanolowym zarejestrowałam w Instytucie Chemii UJK. Natomiast widma refleksyjne w fazie stałej dla pybim, bimOH oraz ich kompleksów rutenowych zostały wykonane na Wydziale Chemii UJ, dzięki uprzejmości Pana Dr hab. Dariusza Matogi prof. UJ. Analiza i interpretacja uzyskanych wyników są moim współudziałem (część widm pod moją opieką rejestrowała Pani Dr Patrycja Rogala, której byłam ówczesnym promotorem pomocniczym pracy doktorskiej).

Metoda spektroskopii UV-Vis dostarczyła informacji na temat elektronowej struktury cząsteczki i pozwoliła na wskazanie rodzajów przejść elektronowych w obrębie związków kompleksowych. Na charakter przejścia wpłynęły takie czynniki jak: liczba elektronów na orbitalu *d*, symetria jonu metalu, siła pola ligandów czy rodzaj termu atomowego. Dlatego też, zastosowana metoda wykazała różnice w widmach kompleksów z uwagi na obecność jonów rutenu na różnych stopniach utlenienia. Pomiary dla kompleksów **cym-Ru^{III}Cl-pybim**, **cym-Ru^{III}Cl-bimCOOH**, **cym-Ru^{III}Cl₂-bim** wykonałam w roztworze metanolu w temperaturze pokojowej [H8, H10, H15]. Na podstawie przeprowadzonej analizy przyporządkowałam następujące przejścia elektronowe:

- wewnątrz ligandów LC- $\pi \rightarrow \pi^*_L/n \rightarrow \pi^*_L$;

- związane z przeniesieniem ładunku M \rightarrow L CT ($d_{Ru} \rightarrow \pi^*_L$ (pybim/bimCOOH)).

Dla niskospinowych kompleksów rutenu o konfiguracji *d*⁶ nie zaobserwowałam wyraźnych pasm *d-d* z uwagi na ich małą intensywność i maskowanie ich obecności silnymi pasmami, pochodzącymi od MLCT. Są one wzbronione zgodnie z regułą Laporte'a i nie spełniają spinowej reguły wyboru (1I \rightarrow 3H).

Widma UV-Vis **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN**, **Ru^{III}Cl₄-AN-Ru^{IV}Cl₄-AN-pybim**, **Ru^{III}-bimCOOH** zarejestrowano zarówno w roztworze (absorpcyjne; w metanolu lub wodzie),

jak i w fazie stałej (refleksyjne) [H9, H11]. Analiza obrazów spektralnych wskazała na obecność silnych pasm absorpcyjnych przypisywanych przejściom LC w obrębie ligandów organicznych ($\pi \rightarrow \pi^*/n \rightarrow \pi^*$). Sąsiadujące z nimi pasma L→M CT były związane z przeniesieniem ładunku $\pi_L(\text{pybim}, \text{bimCOOH}, \text{CH}_3\text{CN}, \text{Cl}^-) \rightarrow d_{\text{Ru}}$. W przypadku widma **Ru^{III}-bimCOOH** [H11] nakładanie się tych pasm z szerokimi pikami, pojawiającymi się w zakresie widzialnym utrudniło dokładne wyznaczenie położenia maksimum dla przejść *d-d*. Z kolei w widmie **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** [H9], nakładające się pasma w zakresie 430 - 600 nm, przyporządkowałam przejściom ${}^2T_{2g} \rightarrow {}^2A_{2g}/{}^2T_{1g}$ oraz ${}^2T_{2g} \rightarrow {}^2E_g$ (1I term podstawowy dla d^5 , ${}^2T_{2g}$ term podstawowy dla niskospinowych kompleksów Ru(III)). Natomiast dla **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim** [H9] analiza widma okazała się dość skomplikowana z uwagi na obecność jonów rutenu zarówno na +III jak i +IV stopniu utlenienia. Zaobserwowano tylko jedno pasmo w zakresie widzialnym, któremu przypisano przejście *d-d* w jonie rutenu o konfiguracji d^4 . Zgodnie z diagramem Tanabe-Sugano odpowiada ono przejściu ${}^3T_{1g} \rightarrow {}^3E_g$ (3H term podstawowy dla d^4 , ${}^3T_{1g}$ term podstawowy dla niskospinowych kompleksów Ru(IV)). Widma tych kompleksów w cieple stałym wykazują bogatszą strukturę i większą liczbę pasm. Niemniej pod względem interpretacji pozostają w zgodności z widmami wykonanymi w roztworze. I tak zidentyfikowałam przejścia LC wewnątrz liganda ($\pi \rightarrow \pi^*_L/n \rightarrow \pi^*_L$), LMCT oraz *d-d* (szerokie pasmo o niskiej intensywności będące wynikiem nakładania się dwóch pasm absorpcji dla **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** oraz jedno bardzo szerokie pasmo dla **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim**).

Obrazy spektralne dla **Ru^{IV}Cl₆·bimOH·EtOH**, **Ru^{IV}Cl₆·bimOH**, **Ru^{IV}Cl₄-AN·bpzdiCO** i **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH** zostały zarejestrowane w wodzie, a w przypadku dwóch pierwszych kompleksów również w fazie stałej [H9, H11, H12]. W widmach roztworów wodnych związków kompleksowych w obszarze nadfioletu zidentyfikowałam przejścia elektronowe typu $\pi \rightarrow \pi^*_L/n \rightarrow \pi^*_L$, zachodzące wewnątrz organicznych ligandów. Nieco wyższą energią charakteryzują się intensywne pasma L→M CT przyporządkowane przejściom $\pi_L \rightarrow d_{\text{Ru}}$. W odniesieniu do **Ru^{IV}Cl₆·bimOH·EtOH**, **Ru^{IV}Cl₆·bimOH** i **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH** [H9, H11, H12] pasma o najniższej energii przypisałam przejściom typu *d-d*. Powyższe pasma są związane z przejściem ${}^3T_{1g} \rightarrow {}^3E_g$ (3H term podstawowy dla d^4) dla jonu Ru(IV) w oktaedrycznym polu. Większą złożoność wykazuje widmo **Ru^{IV}Cl₄-AN·bpzdiCO** [H12], w którym pasma odpowiedzialne za przejścia $n \rightarrow \pi^*_L$ występują w dość nietypowym zakresie. Jest to wynikiem sprzężenia obserwowanego między grupą -C=O a wiązaniami C=C aromatycznego pierścienia. Na skutek tego zjawiska pasmo ulega przesunięciu w kierunku niższych energii. W widmie zaobserwowałam także intensywne pasma L→M CT związane z przejściem elektronowym typu $\pi_L \rightarrow d_{\text{Ru}}$, pochodzące od ligandów chlorkowych i acetonitrylu. Podobnie jak w przypadku pozostałych kompleksów Ru(IV) pasma odpowiedzialne za przejścia *d-d* odpowiadają przejściu z termu podstawowego 3H i wskazują na typ ${}^3T_{1g} \rightarrow {}^3E_g$. Dla **Ru^{IV}Cl₆·bimOH·EtOH** i **Ru^{IV}Cl₆·bimOH** [H9, H12] zarejestrowano także widma refleksyjne w cieple stałym.

Dokonana analiza wskazała na następujące przejścia elektronowe:

- w obrębie ligandów LC- $\pi \rightarrow \pi^*_L/n \rightarrow \pi^*_L$;
- związane z przeniesieniem ładunku M→L CT ($d_{\text{Ru}} \rightarrow \pi^*_L$)
- obejmujące orbital *d* i przypisywane przejściom ${}^3T_{1g} \rightarrow {}^3E_g$ (3H term podstawowy dla d^4).

Analiza widm absorpcyjnych wyraźnie wskazuje na przesunięcie położenia pasm związanych z przejściami $d-d$ w zależności od stopnia utlenienia jonu rutenu. Wraz ze zwiększeniem stopnia utlenienia pasma ulegają przesunięciu w kierunku wyższych energii.

Pomiary magnetyczne wykonałam w Zakładzie Syntezy i Badań Strukturalnych Instytutu Chemii UJK, wykorzystując metodę Gouy'a. Związki koordynacyjne rutenu(II), tworzące niskospinowe kompleksy oktaedryczne posiadają sześć sparowanych elektronów na orbitalu d ($S=0$). Jak należy się spodziewać nie wykazują trwałego momentu magnetycznego (nie podlegają namagnesowaniu), dlatego ich podatność jest równa lub mniejsza od zera. Zatem zdolność do osłabiania zewnętrznego pola magnetycznego nadaje im właściwości diamagnetyczne. Pomiary podatności magnetycznej w temperaturze pokojowej dla kompleksów rutenu na +III stopniu utlenienia umożliwiły wyznaczenie wartości efektywnych momentów magnetycznych. Uzyskane wartości wynosiły 1,76 MB, oraz 1,96 MB i potwierdziły obecność jednego niesparowanego elektronu na podpowłoce d ($S=1/2$) [H9, H11]. Odpowiada to niskospinowej konfiguracji elektronowej w stanie podstawowym jonu metalu, znajdującego się w polu oktaedrycznym. W przypadku **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim** [H9] wyliczona wartość μ_{ef} była znacznie większa i wynosiła 3,66 MB. Jest ona bliska wartości czysto spinowej, charakteryzującej trzy niesparowane elektrony w układzie. Ten fakt pozostaje w zgodności z danymi rentgenostrukturalnymi, które wykazały, iż w części asymetrycznej komórki elementarnej znajdują się dwa metaliczne centra (Ru(III) i Ru(IV)). Właściwości paramagnetyczne kompleksów na +IV stopniu utlenienia oszacowano w oparciu o wartości efektywnych momentów magnetycznych. Obliczone wartości mieszczą się w zakresie od 2,31 – 2,46 MB [H9, H11, H12] i są niższe niż wartość dla izolowanego jonu Ru⁴⁺ w oktaedrycznym polu krystalicznym. Można im przypisać obecność dwóch niesparowanych elektronów na orbitalach d .

Badania elektrochemiczne wykonałam w Zakładzie Chemii Analitycznej i Geochemii Środowiska Instytutu Chemii UJK w ramach współpracy naukowej z Panem Dr hab. Sławomirem Michałkiewiczem prof. UJK. Mój udział polegał na przygotowaniu próbek, współudziale w rejestrowaniu krzywych i interpretacji wyników oraz ich opisie. W celu określenia właściwości redoks, a w szczególności mechanizmu procesu elektrodowego, zachodzącego z udziałem jonów rutenu wykorzystałam metody voltamperometrii cyklicznej (CV) i pulsowej voltamperometrii różnicowej (DPV). To użyteczne narzędzie do określenia przydatności materiałów w chemii medycznej dostarczyło informacji na temat stopnia utlenienia jonu metalu, potencjałów badanych układów, a także możliwości udziału w procesach biochemicznych (obejmujących reakcje redoks), zachodzących w biofilmie.

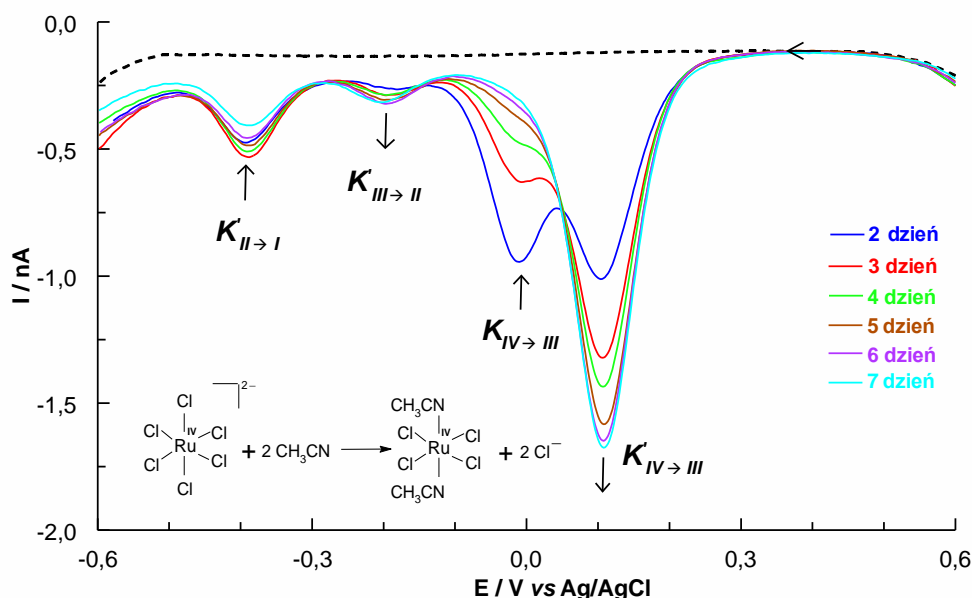
Woltamperogramy roztworów kompleksów rutenu o stężeniu 1 mM w acetonitrylu i w mieszaninie CH₃CN/EtOH zarejestrowałam przy szybkości skanowania 100 mV/s. Badania ligandów organicznych i TBAPF₆ jako elektrolitu podstawowego ($c = 0,1 \text{ mol/dm}^3$) potwierdziły, że w wybranym zakresie potencjałów nie były one aktywne elektrochemicznie. W woltamperogramach arenowych kompleksów Ru(II) [H10, H15] odnotowałam **obecność jednej pary redoks Ru(II)/Ru(III)**. W przypadku **cym-Ru^{II}Cl-pybim** proces elektrodowy miał charakter *quasi*-odwracalny i przebiegał z wymianą jednego elektronu. Do określenia charakteru procesu i liczby transferowanych elektronów oraz $E_{1/2}$ posłużyłam się kryterium opartym na

wartościach wyznaczonych potencjałów E_{pk} i E_{pa} . O *quasi*-odwracalności procesu świadczyły nieznaczne przesunięcia pików na krzywych CV przy szybkościach skanowania 50, 100 i 200 mV/s [H10].

Dla **cym-Ru^{III}Cl-bimCOOH** i **cym-Ru^{III}Cl-bim** z powodu słabego ukształtowania krzywych, nie było możliwe dokładne wyznaczenie parametrów elektrochemicznych (położenia pików utleniania i redukcji), a jedynie ich oszacowanie [H15]. Woltamogramy obu kompleksów pokazują tylko jedną parę redoks. Jak ustaliłam, para redoks odpowiada procesowi utleniania/redukcji Ru(II)↔Ru(III). W przypadku **cym-Ru^{III}Cl-bimCOOH** zaobserwowałam, iż wraz ze wzrostem szybkości skanowania wartość separacji między szczytami pików znacznie wzrasta. Cecha ta wskazuje na nieodwracalny charakter procesu elektrodowego. Co więcej, obliczone wartości ΔE_p przekraczają teoretyczną wartości 0,058 V, zwłaszcza przy wyższych szybkościach skanowania. Zastosowane kryterium diagnostyczne CV pozwoliło na określenie wymiany jednego elektronu [H15]. Stwierdziłam także, iż zależność prądu szczytowego I_{pa} od pierwiastka kwadratowego szybkości skanowania jest nieliniowa. Ta rozbieżność z równaniem Randlesa-Sevčika dowodzi procesu redoks kontrolowanego przez adsorpcję. Potwierdza to również liniowa zależność $\log I_{pa}$ od $\log v$, dla której nachylenie 0,93 jest wartością zbliżoną do teoretycznej (1,0) [H15]. Z kolei w **cym-Ru^{III}Cl-bim** odległość między pikami dla pary redoks Ru(II)/Ru(III) nie zmienia się wraz z szybkością skanowania. Wartość ΔE_p jest zbliżona do wartości teoretycznej 0,058 V i wskazuje na odwracalny charakter procesu elektrodowego. Zastosowane kryterium diagnostyczne, $E_{pa}-E_{pk}=0,058V/n$, wskazuje na przeniesienie jednego elektronu. Dla tego procesu elektrochemicznego zauważyłam, że zgodnie z równaniem Randlesa-Sevčika prąd szczytowy I_{pa} rośnie liniowo wraz z pierwiastkiem kwadratowym szybkości skanowania v , co wskazuje na kontrolowany przez dyfuzję proces redoks. Ponadto o dyfuzyjnym charakterze procesu świadczy liniowa zależność $\log I_{pa}$ od $\log v$, dla której nachylenie 0,56 jest wartością zbliżoną do teoretycznej (0,5).

W zależności od otoczenia koordynacyjnego, **kompleksy rutenu na +III stopniu utlenienia wykazywały odmienne zachowanie elektrochemiczne (obecność od dwóch do czterech układów redoks)**. I tak analiza krzywych CV **Ru^{III}-bimCOOH** wskazała na obecność dwóch par redoks w zakresie potencjałów -0,4 – 1,3 V vs. Ag/AgCl [H11]. Ustaliłam, że dla pierwszej z par redoks Ru(III)/Ru(II), reakcja przeniesienia jednego elektronu jest nieodwracalna. Natomiast w przypadku pary Ru(II)/Ru(I), nieznaczny wzrost wskaźników elektrochemicznych przy wzroście polaryzacji dowodził procesu *quasi*-odwracalnego z wymianą jednego elektronu. Z kolei krzywa CV dla **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** posiadała trzy pary redoks w zakresie -0,4 – 1,5 V [H9]. Pierwszy układ Ru(III)/Ru(IV) charakteryzował się słabo ukształtowanym pikiem katodowym, a reakcja przebiegała w sposób nieodwracalny. Sygnały pochodzące od układu Ru(III)/Ru(II) rejestrowane przy niższych potencjałach wskazywały na odwracalny proces wymiany elektronu. Natomiast w przypadku pary Ru(II)/Ru(I) zachodziło odwracalne przeniesienie elektronu. Kompleks **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim** podlegał **dość złożonej analizie z uwagi na zawartość w składzie jonów rutenu na +III (Ru1) i +IV (Ru2) stopniu utlenienia** [H10]. Należy jednak podkreślić, że dobór metody okazał się słuszny, a wyniki analizy potwierdziły obecność dwóch stopni utlenienia rutenu. Wstępna analiza krzywych CV wykazała obecność czterech par redoks, przy czym dwie z nich charakteryzują się szerokimi, złożonymi sygnałami,

wynikającymi z nakładania się dwóch sygnałów związanych z kolejną wymianą elektronów. Analiza wymagała zatem uzupełnienia badań poprzez wykorzystanie techniki DPV, pozwalającej na rozdzielenie sygnałów. Pierwsza para redoks (na krzywej CV [H10]) odnosi się do redukcji i utlenienia Ru(IV)/Ru(III), zachodzących tylko w centrum Ru2. Drugi układ obserwowany przy niższych potencjałach posiada dwa piki katodowe i odpowiadający im szeroki sygnał anodowy. Poprawnej interpretacji, zachodzących zmian stopni utlenienia Ru(III)/Ru(II) dokonano na podstawie analizy krzywych DPV [H10]. Wykazała ona procesy redukcji w obu centrach Ru1 i Ru2. Ostatnia z omawianych par dotyczy redukcji i utleniania Ru(II)/Ru(I), które zachodzą w obu centrach. Kryteria elektrochemiczne charakterystyczne dla metod CV i DPV, wykorzystane do określenia charakteru procesów, dowodzą, iż wszystkie pary redoks są związane z wymianą jednego elektronu. Reakcja wymiany elektronu dla pary Ru(IV)/Ru(III) zachodzi na sposób odwracalny, natomiast w przypadku pozostałych trzech par przebiega nieodwracalnie. Generalnie, krzywe rejestrowane w roztworach zawierających **kompleksy Ru(IV) charakteryzowały się obecnością trzech układów redoks**. Wyjątek stanowił **Ru^{IV}Cl₄-AN·bpzdiCO** [H12], u którego nie odnotowałam obecności pary Ru(II)/Ru(I). Analiza krzywych CV dla **Ru^{IV}Cl₆·bimOH·EtOH** [H12] pozwoliła na przypisanie pierwszej pary redoks procesowi redukcji Ru(IV)→Ru(III) oraz utleniania Ru(III)→Ru(IV) [H12]. Aby zweryfikować charakter procesu elektrodowego i określić liczbę wymienianych elektronów, wzięto pod uwagę wartość ΔE_p , która znacznie przekracza wartość teoretyczną (0,058 V), charakterystyczną dla odwracalnego procesu wymiany jednego elektronu. Wynik ten dostarczył dowodów wskazujących na nieodwracalny charakter procesu Ru(IV)/Ru(III). Drugi układ redoks charakteryzował się obecnością szerokich sygnałów, wynikających z nakładania się pików odpowiedzialnych za redukcje Ru(III)→Ru(II) i Ru(II)→Ru(I) oraz odpowiednio utlenianie Ru(I)→(II) i Ru(II)→Ru(III). Dlatego charakter reakcji Ru(III)/Ru(II) i Ru(II)/Ru(I) był trudny do określenia za pomocą kryteriów diagnostycznych CV. Zastosowanie techniki DPV pozwoliło na rozdzielenie sąsiadujących pików i przypisanie im odpowiednich potencjałów [H12]. Charakter tych procesów określono przy użyciu parametru $W_{1/2}$ (szerokości piku w połowie wysokości krzywych zarejestrowanych przy użyciu techniki DPV). Wartość $W_{1/2}$ wyznaczona dla sygnału Ru(IV)/Ru(III) przekracza parametr teoretyczny ($W_{1/2} = 0,0904/n$ V) charakterystyczny dla procesu odwracalnego i dowodzi o nieodwracalności procesu. Kryteria DPV zastosowane dla pików Ru(III)/Ru(II) i Ru(II)/Ru(I) również wskazują na ich nieodwracalny charakter. Ponadto kryteria elektrochemiczne wykorzystywane w metodzie CV i DPV potwierdzają, że wszystkie te pary redoks są związane z wymianą jednego elektronu. Kompleks **Ru^{IV}Cl₆·bimOH·EtOH** badano techniką DPV przez kolejne siedem dni. Zgodnie z moją wiedzą, [H12] był to **pierwszy w literaturze eksperyment badający mechanizm wymiany ligandów metodą DPV**. Zauważono, że anion $RuCl_6^{2-}$ bierze udział w wymianie ligandów chlorkowych na dwie cząsteczki acetonitrylu. Efekt ten ilustruje seria krzywych DPV rejestrowanych codziennie (Rys. 17.).



Rys. 17. Krzywe DPV zarejestrowane w roztworach zawierających $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_6 \cdot \text{bimOH} \cdot \text{EtOH}$ (o stężeniu wyjściowym 1 mM) w ciągu siedmiu kolejnych dni, ilustrujące proces wymiany ligandów (warunki pomiarów szczegółowo omówiono w [H12]).

Na podstawie dokonanej analizy krzywych DPV prezentowanych na rysunku 17 wyciągnęłam interesujące wnioski odnoszące się do wpływu acetonitrylu na zmianę składu kompleksu rutenu:

- Przebieg krzywej zarejestrowanej pierwszego dnia wykazywał obecność trzech pików; drugiego dnia uległ zmianie, ponieważ wygenerowany został czwarty sygnał $K'_{\text{IV} \rightarrow \text{III}}$ związany z tworzeniem się $[\text{RuCl}_4(\text{AN})_2]$.
- Pik odpowiadający istnieniu kompleksu RuCl_6^{2-} stopniowo zanikał w czasie. W konsekwencji nastąpił wzrost intensywności pików $K'_{\text{IV} \rightarrow \text{III}}$. To oznaczało, że jon $\text{Ru}(\text{IV})$ jest bardziej stabilny w sferze koordynacyjnej acetonitrylu niż w środowisku koordynacyjnym chlorków.
- Warto zauważyć, że sygnał $K'_{\text{IV} \rightarrow \text{III}}$ w $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_4 \cdot \text{AN} \cdot \text{bpzdiCO}$ jest obserwowany przy bardzo podobnej wartości potencjału.
- Sygnały $K'_{\text{III} \rightarrow \text{II}}$ i $K'_{\text{II} \rightarrow \text{I}}$ w porównaniu do pików $K_{\text{III} \rightarrow \text{II}}$ i $K_{\text{II} \rightarrow \text{I}}$ były przesunięte w kierunku bardziej ujemnych potencjałów. Ponadto, wysokość pików $K'_{\text{II} \rightarrow \text{I}}$ uległa zmniejszeniu na korzyść wzrostu wysokości pików $K'_{\text{III} \rightarrow \text{II}}$.
- Wymiana jonów chlorkowych na cząsteczki acetonitrylu spowodowała zmniejszenie gęstości elektronowej w centrum metalu i ułatwiła redukcję jonów $\text{Ru}(\text{IV})$.

Po osiągnięciu stanu równowagi w układzie zaobserwowałam całkowity zanik pików $K_{\text{IV} \rightarrow \text{III}}$ i dominację $K'_{\text{IV} \rightarrow \text{III}}$. Analiza danych potwierdziła, że charakter procesów elektrodowych dla trzech par redoks także uległ zmianie. Potwierdzenie opisanych zmian w postaci zależności prądów pików w funkcji czasu przedstawiono w [H12]. Krzywa CV zarejestrowana dla $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_6 \cdot \text{bimOH}$ charakteryzowała się podobnym do powyższej przebiegiem [H9]. Zaobserwowane trzy pary redoks odnosiły się do dwóch procesów odwracalnych ($\text{Ru}(\text{IV})/\text{Ru}(\text{III})$ i $\text{Ru}(\text{II})/\text{Ru}(\text{I})$) i jednego *quasi*-odwracalnego ($\text{Ru}(\text{III})/\text{Ru}(\text{II})$) [H9]. W oparciu o analizę krzywych CV ustaliłam, że $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_2 \cdot \text{pydiCOOH}$

podlega trzem procesom redukcji/utleniania [H11]. Pierwszy układ Ru(IV)/Ru(III) ma charakter odwracalny, co jest zgodne z przewidywaną wartością teoretyczną dla ΔE_p . Kolejną parę Ru(III)/Ru(II) charakteryzował wysoki stopień nieodwracalności jako, że wartości E_{pk} i E_{pa} ulegały znacznemu rozsunięciu przy wzroście szybkości skanowania. Natomiast dla układu Ru(II)/Ru(I) odnotowałam nieznaczne przesunięcia w położeniach pików, a co za tym idzie nieznaczny wzrost parametrów ΔE_p i $E_{1/2}$. Potwierdziło to *quasi*-odwracalną reakcję redoks. Wszystkie omówione procesy przebiegały z wymianą jednego elektronu (obliczenia na podstawie kryterium elektrochemicznego). Na podstawie voltamogramów zarejestrowanych dla **Ru^{IV}Cl₄-AN-bpzdico** ustaliłam obecność tylko dwóch par redoks [H12]. Pierwszą parę przypisałam redukcji/utlenianiu Ru(IV)/Ru(III). Wartość $\Delta E_p = 0,060$ V dla tego układu jest zbliżona do teoretycznej i wskazuje na odwracalny charakter jednoelektronowego procesu. Kolejny, szeroki sygnał pochodził od nakładających się sygnałów Ru(III)/Ru(II) i Ru(II)/Ru(I). Oszacowanie parametrów elektrochemicznych było więc niemożliwe. Dlatego też, zastosowano technikę DPV, która umożliwiła rozdzielenie sąsiadujących pików i przypisanie im potencjałów. Charakter procesu elektrodowego został określony tylko dla pary Ru(IV)/Ru(III). Wyznaczona na podstawie szerokości pików w połowie wysokości krzywych wartość $W_{1/2}$ jest porównywalna z teoretyczną, charakterystyczną dla procesu przebiegającego z wymianą jednego elektronu (proces odwracalny). Dane te potwierdziły wnioski wyciągnięte z analizy krzywych CV [H12]. Niestety na krzywej DPV pojawia się szeroki sygnał odpowiadający sumie pików $K_{III \rightarrow II}$ i $K_{II \rightarrow I}$ rejestrowany przy potencjale około -0,25 V. A zatem określenie $W_{1/2}$ przy użyciu techniki DPV było niewykonalne. Zauważyłam, iż dla tej grupy kompleksów potencjały półfali w odniesieniu do poszczególnych par redoks występują przy zbliżonych wartościach. Wyjątek stanowi przykład **Ru^{IV}Cl₂-pydicooH** dla którego wartość $E_{1/2}$ (Ru(IV)/Ru(III)) jest znacznie większa od pozostałych.

WŁAŚCIWOŚCI BAKTERIOSTATYCZNE I ANTYBIOFILMOWE KOMPLEKSÓW RUTENU NA RÓŻNYCH STOPNIACH UTLENIEŃ

Badania mikrobiologiczne (oznaczenie parametrów MIC, badanie procesu inhibicji tworzenia biofilmu metodą wybarwiania fioletem krystalicznym, analiza mikroskopowa epifluorescencyjna, oceniająca stan fizjologiczny i przeżywalność komórek, badanie procesu adhezji, ocena uszkodzeń oksydacyjnych z wykorzystaniem FPG, oddziaływanie z DNA/BSA, ocena wpływu na ekspresję genów *kataA* i *katB*, kodujących SOD i KAT) wykonane zostały w Zakładzie Mikrobiologii Instytutu Biologii UJK dzięki współpracy z Panem Dr Grzegorzem Czerwonką. Pomiarów kąta zwilżalności dokonano w Instytucie Fizyki UJK dzięki uprzejmości Pana Mgr Marcina Drabika. Natomiast pomiar potencjału dzeta odbył się dzięki użyczeniu aparatury przez Panią Dr inż. Magdalenę Dańczuk z Wydziału Inżynierii Środowiska, Geomatyki i Energetyki Politechniki Świętokrzyskiej. W zakresie wymienionych badań, przygotowanie próbek, interpretacja i prezentacja wyników były moim udziałem. Badania cytotoksyczności kompleksów rutenu względem komórek prawidłowych zostały przeprowadzone w Zakładzie Biologii Medycznej Instytutu Biologii UJK przez Panią Dr Katarzynę

Gałczyńską. Stabilność kompleksów w roztworze została określona w odniesieniu do badań mikrobiologicznych i czasu eksperymentu [H10, H11, H12, H15].

W artykułach [H10, H11, H12, H13, H15] zaprezentowałam biologiczną efektywność kompleksów rutenu na różnych stopniach utlenienia w hamowaniu wzrostu bakteryjnego biofilmu. W tym względzie badania skupiały się na następujących aspektach:

(i) określeniu właściwości bakteriostatycznych (MIC) i antybiofilmowych (z wykorzystaniem metody wybarwiania fioletem krystalicznym oraz obrazowania za pomocą mikroskopii epifluorescencyjnej EFM (LIVE/DEAD));

(ii) zbadaniu wpływu związków rutenu na sekrecję piowerdyny (czynnik wirulencji, którego wydzielanie jest skorelowane z tworzeniem biofilmu);

(iii) ustaleniu prawdopodobnego sposobu oddziaływania kompleksów Ru z biofilmem *P. aeruginosa* poprzez:

- określenie wpływu kompleksów Ru z N,N-donorowymi ligandami na zaburzenia procesu adhezji (potencjał dzeta, kąt zwilżalności) oraz **Ru^{IV}Cl₆·bimOH** na zmiany morfologiczne komórek bakteryjnych (SEM);

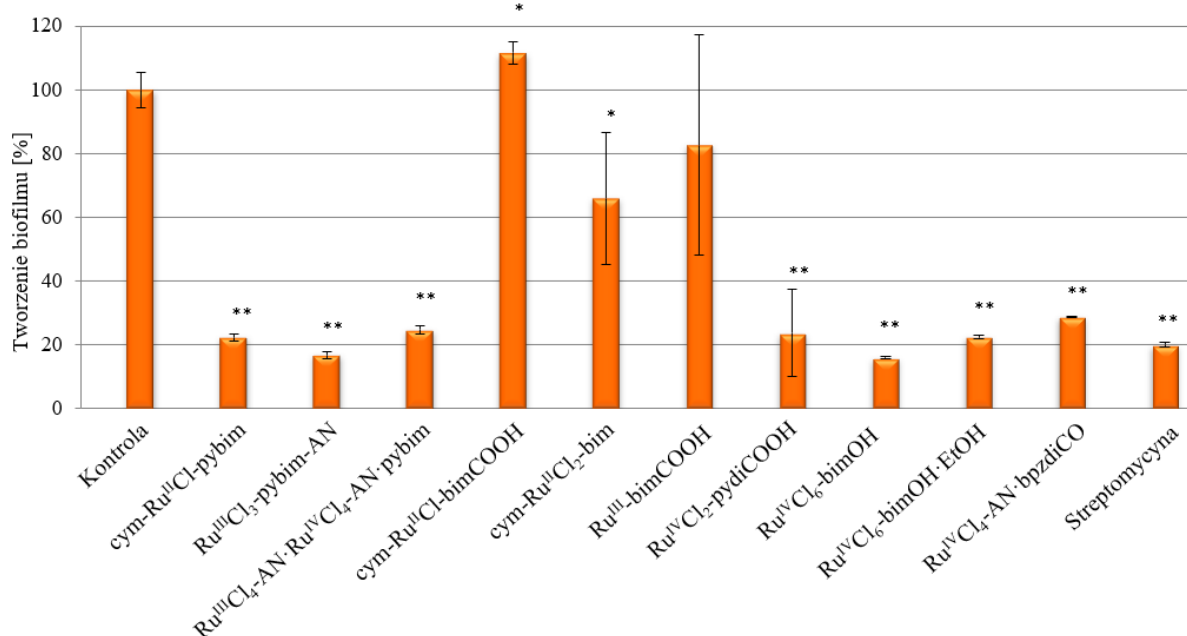
- ustalenie udziału kompleksów Ru w wywołaniu stresu oksydacyjnego w biofilmie (ocena uszkodzeń oksydacyjnych wywołanych przez kompleksy Ru z zastosowaniem białka FPG, ocena wpływu kompleksów Ru na ekspresję genów *kata* i *sodB* kodujących enzymy antyoksydacyjne SOD i KAT);

(iv) badaniu interakcji lek-białko poprzez określenie modelu wiązania kompleks Ru-DNA/kompleks Ru-BSA/kompleks Ru-HSA (metoda wygaszania fluorescencyjnego, modelownie molekularne metodą dokowania);

(v) testach cytotoksyczności dla kompleksów Ru z wykorzystaniem testów MTT/MTS w celu oceny wpływu badanych kompleksów na żywotność prawidłowych komórek fibroblastów (BEAS-2B i VH10) jako modelu.

Kompleksy rutenu, RuCl₃·xH₂O, ligandy i arenowy prekursor przebadano pod kątem ich aktywności bakteriostatycznej metodą seryjnych rozcieńczeń (0,0625 – 1 mM), określając minimalne stężenie hamujące (MIC). Działanie przeciwbakteryjne wobec komórek planktonicznych szczepów: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 (szczep laboratoryjny) i *Pseudomonas aeruginosa* LES B58 (szczep kliniczny) zestawiono ze związkiem referencyjnym – streptomycyną. Analiza otrzymanych wyników wykazała, że substraty stosowane podczas syntezy nie wykazały efektu bakteriostatycznego w badanych zakresach stężeń. Wyjątek stanowiły pybim (*S. aureus* i *E. coli*) i bimCOOH (*P. aeruginosa* PAO1), które hamowały wzrost bakterii przy najwyższym badanym stężeniu. Kompleksy rutenu wykazywały lepszą skuteczność w porównaniu z ligandami, jednakże jest ona zróżnicowana w odniesieniu do rodzaju bakterii i wartości parametru MIC. Warto nadmienić, że **Ru^{III}Cl₃·pybim-AN** [H10], **Ru^{III}·bimCOOH** [H11] i **Ru^{IV}Cl₆·bimOH** [H13] były zdolne do hamowania wzrostu szczepu *P. aeruginosa* PAO1 już przy stężeniu 0,5 mM. Porównując ich aktywność do kompleksów Ag(I) czy Au(III) [23,24], działanie kompleksów Ru należy ocenić jako umiarkowane. Ponadto zauważono, że kompleksy rutenu wykazują inhibicyjne działanie wobec *P. aeruginosa* LES B58 w znacznie mniejszym stopniu. Najbardziej aktywny w tym względzie okazał się **Ru^{IV}Cl₆·bimOH** [H13]. Mając na uwadze różnice w fizjologii i podatności bakterii, bytujących w biofilmie na związki przeciwdrobnoustrojowe, kompleksy Ru przebadano pod kątem ich

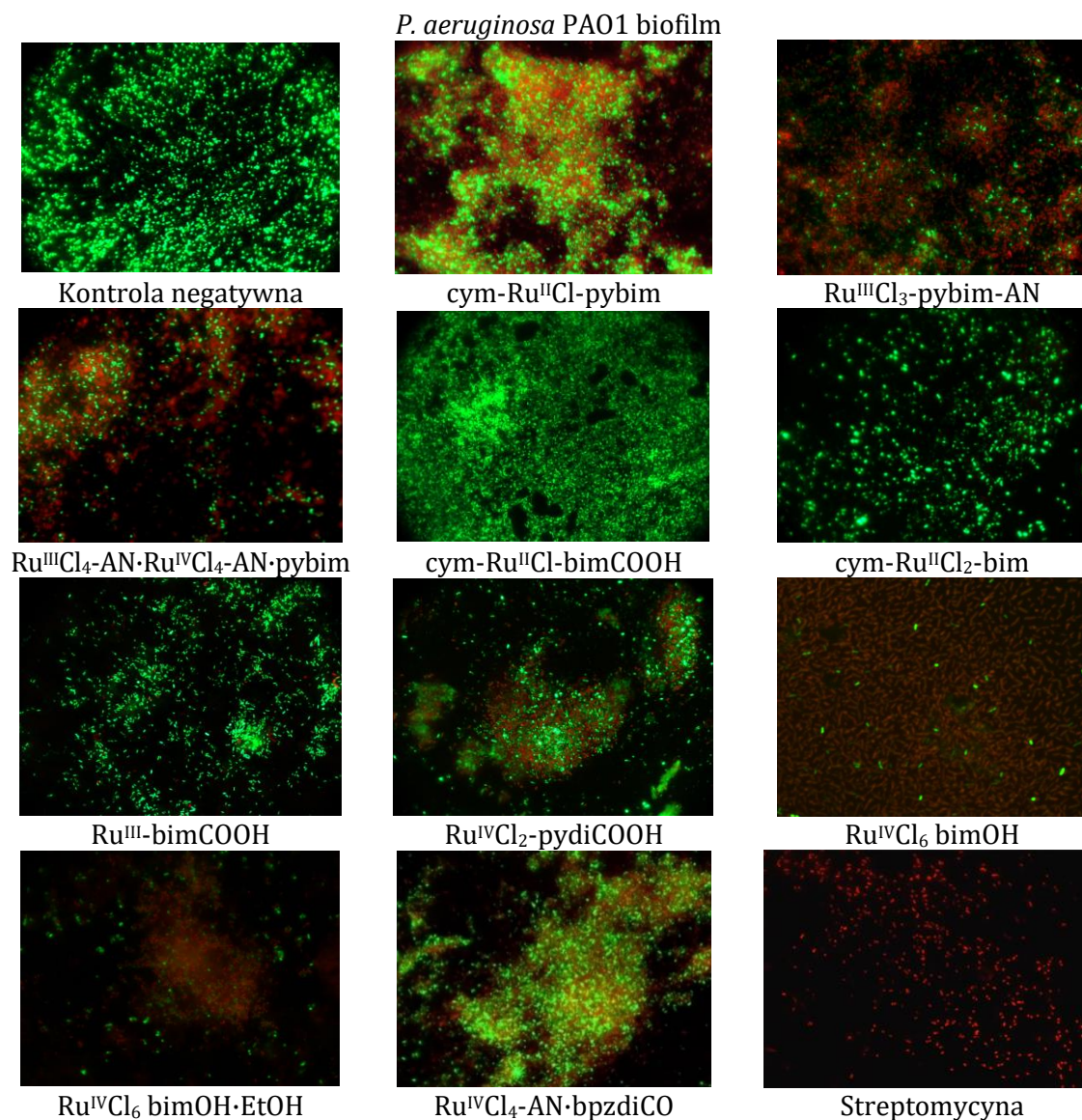
aktywności wobec biofilmu *P. aeruginosa* PAO1. Masę biofilmu oszacowano przy użyciu techniki barwienia fioletem krystalicznym. Rysunek 18 przedstawia wyniki aktywności antybiofilmowej dla kompleksów rutenu o stężeniu 1 mM [H10, H11, H12, H13, H15]. Zauważyłam, że zarówno wolne ligandy jak i prekursorzy rutenu w nieznaczny sposób hamują wzrost biofilmu (9 - 35%). Spośród ligandów najlepszą skuteczność odnotowano dla pybim i bimOH (przy stężeniu 1 mM).



Rys. 18. Powstawanie biofilmu *P. aeruginosa* PAO1 w obecności kompleksów rutenu (1 mM). Absorbancja próbki kontrolnej reprezentuje 100% tworzenia biofilmu (wyniki uznano za istotne w porównaniu z kontrolą; * p<0,05, **p<0,001) [H10, H11, H12, H13, H15].

Poddane badaniu kompleksy rutenu wykazały zróżnicowany efekt inhibicyjny (17 - 84% redukcji) wobec tworzenia bakteryjnego biofilmu. Zdecydowanie na tym tle **najlepiej wypadły kompleksy Ru z N,N-donorowym ligandem**, których procentową wartość redukcji biofilmu ustalono na poziomie **75 - 83%** [H10]. Warto przy tym zauważyć, że standardowo stosowany **antybiotyk hamuje wzrost biofilmu w 80%**. Wysoką skutecznością odznaczają się także **Ru^{IV}Cl₆-bimOH**, **Ru^{IV}Cl₆-bimOH-EtOH** i **Ru^{IV}Cl₄-AN-bpzdico** (71 - 84% redukcji) [H12, H13]. Obecność w strukturze kompleksu ligandów pydiCOOH lub bimCOOH wpływa na znaczne obniżenie procentowej redukcji biomasy (17 - 64%) [H11]. W grupie kompleksów z bimCOOH, wprowadzenie pierścienia *p*-cymenu oznaczało brak efektu inhibicyjnego. Z kolei ligand w postaci N-donora (**cym-Ru^{III}Cl₂-bim**), co prawda podnosi aktywność dwukrotnie [H15] lecz jest ona wciąż umiarkowana (34%). Analizowane parametry wyraźnie wskazują na efekt synergiczny osiągnięty poprzez stosowanie układu Ru-ligand. Co więcej, kompleksy rutenu charakteryzują się selektywnym działaniem na komórki bakteryjne zawarte w biofilmie w porównaniu do ich form planktonicznych. Siderofory są czynnikiem wirulencji *P. aeruginosa*, których wydzielanie jest dodatnio skorelowane z tworzeniem biofilmu. Pomiar spektrofotometryczny (przy długości fali 455 nm), przeprowadzony dla **Ru^{IV}Cl₆-bimOH** [H13], potwierdził znaczną redukcję wydzielania piowerdyny. Wynik należy uznać za satysfakcjonujący jeśli wiadomo, że streptomycyna hamuje sekrecję piowerdyny w podobnym stopniu.

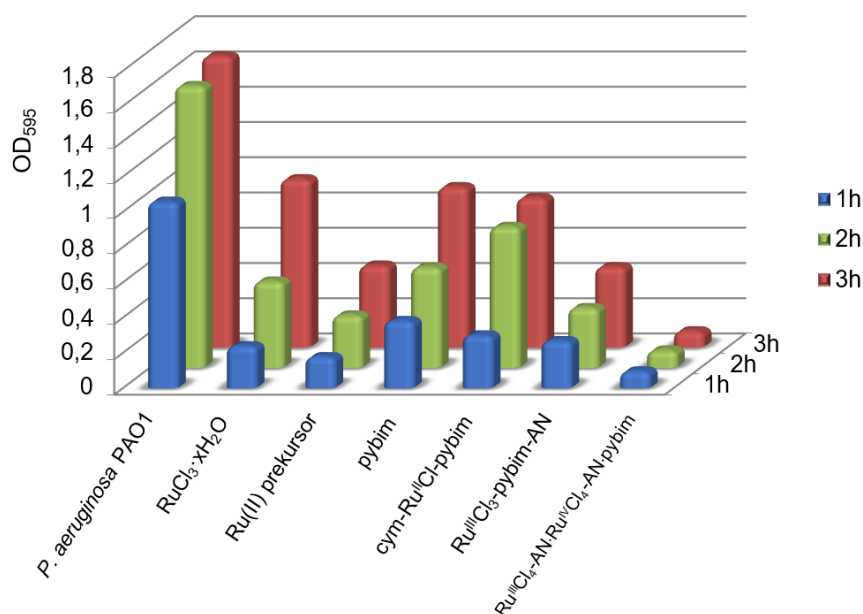
Do badania wpływu kompleksów rutenu na stan fizjologiczny i przeżywalność biofilmu *P. aeruginosa* wykorzystano obrazowanie metodą mikroskopii epifluorescencyjnej (EFM, Live(SYTO-9)/Dead(PI)). Zmiany morfologiczne spowodowane suplementacją badanych związków rutenu są wyraźnie widoczne na mikrofotografiach. Początkowo rozproszona forma biofilmu, uległa agregacji (zwarta mikrokolonia). Było to naturalne działanie defensywne wobec zastosowanych środków przeciwbakteryjnych. Zaobserwowano także, że największy odsetek martwych komórek występował w obecności **cym-Ru^{II}Cl-pybim [H10]**, **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN [H10]**, **Ru^{III}Cl₄-AN-Ru^{IV}Cl₄-AN-pybim [H10]**, **Ru^{IV}Cl₄-AN-bpzdiCO [H12]** i **Ru^{IV}Cl₆-bimOH·EtOH [H12]** (Rys. 19.). Powodem było naruszenie spójności błon cytoplazmatycznych bakterii przez związki Ru.



Rys. 19. Mikrofotografia EFM obrazująca zmiany morfologiczne w biofilmie *P. aeruginosa* PAO1 w obecności kompleksów rutenu [H10, H11, H12, H13, H15].

Powstawanie agregatów bakteryjnych potwierdziły także mikrofotografie SEM wykonane dla **Ru^{IV}Cl₆-bimOH [H13]**. Ponadto uwidocznili one akumulowanie się kompleksu na powierzchni komórek bakteryjnych i oddziaływanie ze strukturami

powierzchniowymi (prawdopodobnie z *flagellum* lub *fimbria*). Badania hydrofobowości wskazują na modyfikacje powierzchni komórek bakteryjnych, powodujące wzrost ich właściwości hydrofobowych. Zaskakujące jest to, że nie wiąże się to jednak ze znaczną zmianą potencjału elektrokinetycznego. Podobne wnioski wyciągnęłam na podstawie badań przeprowadzonych dla **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN**, **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim** i **cym-Ru^{II}Cl-pybim** w odniesieniu do pomiarów potencjału dzeta i kąta zwilżania [H10]. Traktowanie bakterii *P. aeruginosa* kompleksami rutenu wpłynęło na zwiększenie kąta zwilżalności warstwy bakteryjnej. Oznacza to zmianę właściwości zewnętrznej błony z hydrofilowych na hydrofobowe. Biorąc pod uwagę budowę LPS (lipopolisacharydu) i jego amfifilowy charakter oraz obecność licznych grup fosforylowych, aminowych, karbonylowych i karboksylanowych, należy spodziewać się polarnej powierzchni charakteryzującej się małym kątem zwilżania. Efekt hydrofobowy wywołany kompleksami rutenu przyczynia się do osłabienia wkładu polarnego końcowych grup struktury LPS. Prawdopodobnie spowodowane jest to zaangażowaniem końcowych grup polarnych w silne oddziaływania międzycząsteczkowe z kompleksami Ru. A zatem wskazałam na istotną modyfikację charakteru powierzchniowego komórek *P. aeruginosa* PAO1 w kierunku cech hydrofobowych. Warte uwagi jest to, że kompleksy te w różnym stopniu wpływają na zaburzenia procesu adhezji komórek planktonicznych we wczesnym etapie tworzenia biofilmu na powierzchniach hydrofilowych (Rys. 20.). Co więcej nie w każdym przypadku wzrost hydrofobowości ilościowo wpłynął na wzrost adhezji w eksperymencie.



Rys. 20. Monitorowanie wczesnego etapu tworzenia biofilmu *P. aeruginosa* PAO1 (ilościowa analiza procesu adhezji po 1, 2 i 3 godzinach) w obecności **cym-Ru^{II}Cl-pybim**, **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** i **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim** [H10].

Wydaje się, że zależność ta została spełniona dla **cym-Ru^{II}Cl-pybim**, w którym wzrost hydrofobowości był największy, a stopień adhezji wyniósł aż 51%. Największą skuteczność w hamowaniu przyczepności wykazał **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim**. Natomiast obecność **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN** powodowała zahamowanie procesu na poziomie 72%. Jak ustaliłam wzrost hydrofobowości doprowadził do powstania

dużych agregatów, co wyraźnie zaobserwowałam na obrazach epifluorescencyjnych dla kompleksów rutenu z pybim. Wzrost hydrofobowości wpłynął na zmniejszenie dyspersji mikrokolonii do środowiska wodnego. To spowodowało zakłócenie procesu rozprzestrzeniania się biofilmu, a w efekcie wpłynęło na zmniejszenie masy biofilmu generowanego przez *P. aeruginosa*.

Biorąc pod uwagę właściwości redoks badanych związków rutenu można przypuszczać, że innym sposobem oddziaływania z bakteryjnym biofilmem jest wywołanie stresu oksydacyjnego. Dlatego też wykonano badanie oceniające stopień uszkodzeń oksydacyjnych wywołanych przez **Ru^{IV}Cl₆-bimOH** [H13], **Ru^{IV}Cl₆-bimOH·EtOH** i **Ru^{IV}Cl₄-AN·bpzdiCO** [H12]. Proces był monitorowany poprzez zastosowanie białka enzymatycznego FPG (glikozylazy 8-hydroksyguaniny). Na skutek działania **Ru^{IV}Cl₆-bimOH** nastąpił zanik formy superzwiniętej (*ccc*) i liniowej DNA na korzyść pojawienia się otwartego konformeru kulistego (*oc*). W przypadku obecności **Ru^{IV}Cl₆-bimOH·EtOH** i **Ru^{IV}Cl₄-AN·bpzdiCO** forma *ccc* została przekształcona do liniowej. Należy podkreślić, że odnotowany rodzaj uszkodzenia DNA nie należy do letalnych i jest obserwowany tylko w nieobecności enzymów naprawczych. Na tle przedstawionych danych można wywnioskować, że badane kompleksy wykorzystują prawdopodobnie mieszany sposób działania na biofilm *P. aeruginosa*.

Aby opracować skuteczne środki przeciwbakteryjne, konieczne było zbadanie możliwości interakcji z białkami surowicy pełniącymi rolę nośników leków. Do uzyskania cennych informacji, na temat prawdopodobieństwa wiązania się badanych kompleksów z białkiem, wykorzystano modelowanie molekularne metodą dokowania. Badania były realizowane w ramach dwumiesięcznego stażu podoktorskiego w grupie badawczej Pani Dr hab. Justyny Kalinowskiej Tłuszcik prof. UJ (Zakład Krystalochemii i Krystalofizyki WCh UJ). W czasie trwania tego projektu obok doskonalenia umiejętności pracy z dyfraktometrem monokrystalicznym XtaLAB Synergy S, nabyłam nowych umiejętności w zakresie modelowania molekularnego metodą dokowania kompleksów do wybranych celów biologicznych (HSA). Badania prowadzone w ramach stażu stanowiły ważny krok w poszerzaniu wiedzy niezbędnej do projektowania skuteczniejszych terapii zakażeń. Modelowanie molekularne ujawniło miejsce wiązania kompleksów **cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH** i **cym-Ru^{II}Cl₂-bim**, rodzaj wiązania oraz reszty i grupy funkcyjne biorące udział w wiązaniu [H15]. Jako obiekt badań, pozwalający na badanie interakcji lek-białko, posłużyła albumina surowicy ludzkiej (HSA), powszechnie występująca w ludzkim osoczu krwi. Badania dokowania molekularnego sugerują, że oba badane kompleksy Ru(II) są zdolne do interakcji z HSA i mogłyby być rozprowadzane przez to białko w układzie krążenia człowieka. Kompleksy arenowe Ru(II) wiążą się wyłącznie z miejscem I w HSA poprzez słabe wiązania wodorowe, kontakty hydrofobowe lub oddziaływania pierścieni aromatycznych [H15], które są głównymi siłami stabilizującymi oddziaływanie. Symulacje, dokujące **cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH** i **cym-Ru^{II}Cl₂-bim** w miejscu wiązania I w HSA, porównano z wynikami dokowania przeprowadzonymi dla warfaryny [H15]. Podjęto także próbę określenia modelu wiązania z innymi celami biologicznymi, takimi jak kompleks-DNA czy kompleks-BSA z zastosowaniem metody wygaszania fluorescencji. Pomiary w tym zakresie były przeprowadzone przez Dr-a Dawida Gmitera z Instytutu Biologii UJK. Uzyskane wyniki dowodzą, że **Ru^{IV}Cl₆-bimOH** [H13] podstawia bromek

etydyny w reakcji z plazmidowym DNA, prowadząc do 10-krotnego spadku intensywności emisji (przy stężeniu 125 μM) oraz do 50% (przy stężeniu 15 μM). To potwierdza silne powinowactwo związku rutenu do e-DNA ($K_{\text{sv}} = 6,0 \cdot 10^4 \text{M}^{-1}$). Podobne obserwacje poczyniono względem możliwości oddziaływania z BSA. Wyznaczona wartość stałej $K_{\text{sv}} = 5,2 \cdot 10^4 \text{M}^{-1}$ świadczy o dużym prawdopodobieństwie wiązania się **Ru^{IV}Cl₆·bimOH** z białkami [H13]. Opisane badania wykazały, że kompleksy rutenu mają wysokie powinowactwo do aminokwasów i białek. To budujące, gdy chodzi o możliwość transportowania kompleksów rutenu lub oddziaływanie z e-DNA. Z drugiej strony ten fakt może stanowić problem w eksperymentach mikrobiologicznych, ponieważ peptydy, stanowiące składnik podłoża hodowlanego będą skutecznie konkurować z właściwym celem biologicznym i tym samym wywoływać zbyt słaby efekt terapeutyczny.

Ocena aktywności cytotoksycznej badanych związków rutenu wobec prawidłowych komórek fibroblastów (VH10) oraz ludzkiej linii komórek nabłonka płuc (BEAS-2B)

Bezpieczeństwo stosowania kompleksów rutenu w badanych stężeniach zostało ocenione na podstawie analizy testu MTT/MTS, zaliczanego do technik pośrednich. Na podstawie pomiarów spektrofotometrycznych ustalono, iż kompleksy nie wykazują toksyczności wobec prawidłowych komórek fibroblastów VH10 oraz ludzkiej nieonkotworowej linii komórek nabłonka płuc BEAS-2B ($\text{IC}_{50} \geq 1 \text{ mM}$) [H10, H11, H12, H15].

ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STRUKTURĄ I WŁAŚCIWOŚCIAMI A ANTYBIOFILMOWĄ AKTYWNOŚCIĄ

Poszukiwanie zależności między strukturą (a stąd ich właściwościami), a antybiofilmową aktywnością, umożliwiło wskazanie fragmentów struktury, odpowiedzialnych za wywołanie efektu biologicznego w biofilmie. Pozwala to na wprowadzenie modyfikacji w strukturze celem zwiększenia aktywności biologicznej. Dlatego wykorzystując ligandy N,N- i N,O-donorowe przetestowałam ich wpływ pod kątem działania przeciwbakteryjnego. Rezultaty szeregu przeprowadzonych przez mnie badań dowiodły, że na właściwości antybiofilmowe potencjalnego inhibitora tworzenia biofilmu *P. aeruginosa* wpływają następujące czynniki:

- rodzaj liganda, który w istotny sposób modeluje antybiofilmową aktywność związków rutenu. A mianowicie najlepszą skuteczność zaobserwowano dla kompleksów z N,N-donorem: **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN**, **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN·pybim** i **cym-Ru^{II}Cl₂-pybim** niezależnie od stopnia utlenienia jonu metalu oraz rodzaju kompleksu (chelatowego czy chlorkowego w postaci anionu); wprowadzenie N,O-donora w przypadku związków chelatowych skutkowało obniżeniem aktywności biologicznej;
- zmiana parametrów geometrycznych, która wiąże się ze zmianą aktywności biologicznej. Przeprowadzona przeze mnie analiza wskazuje na istnienie związku między kątem walencyjnym O-Ru-N/N-Ru-N, a procentową redukcją masy biofilmu (Tabela 5). Najbardziej pożądana wydaje się być wartość bliska 79,5°. Powyżej tej wartości efekt inhibicyjny słabnie. Wyjątkiem są arenowe kompleksy Ru(II), w których wartość kąta walencyjnego jest zbliżona (76,68 - 76,89°) niezależnie od rodzaju występującego w nim liganda i spowodowana obecnością *p*-cymenu;

- obecność jonów chlorkowych w strukturze kompleksów z kwasami karboksylowymi zdaje się mieć znaczenie w odniesieniu do skuteczności ich działania. I tak **Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH** wykazuje znacznie większą aktywność niż **Ru^{III}-bimCOOH**;
- wprowadzenie *p*-cymenu do struktury skutkuje, w przypadku kompleksów z N,O-donorami (bimCOOH), brakiem biologicznej aktywności. Natomiast obecność bim w porównaniu do bimCOOH w kompleksach arenowych, co prawda powoduje dwukrotne zwiększenie aktywności lecz nadal jest ona umiarkowana (34%).
- zależność między parametrem elektrochemicznym $E_{1/2}$ a % redukcją tworzenia biofilmu *P. aeruginosa* (dla chlorkowych kompleksów Ru(IV)) ma tendencję malejącą, im wyższy potencjał półfali wykazuje układ, tym niższą obserwowano aktywność biologiczną. Kompleksy chelatowe z bimCOOH i pydiCOOH wykazują podobną zależność;
- właściwości utleniające dla pary redoks Ru(III)/Ru(II) w **Ru^{III}Cl₃-pybim-AN**, **Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN-pybim** i **cym-Ru^{II}Cl-pybim** rosną w szeregu zgodnym ze wzrostem ich działania antybiofilmowego.

Modyfikacje dokonywane w strukturze molekularnej związków rutenu, polegające na wykorzystaniu ligandów N,N- i N,O-donorowych stworzyły możliwość sterowania właściwościami fizykochemicznymi oraz wpłynęły na właściwości przeciwbakteryjne. Stąd też znaczące osiągnięcia naukowe, których wyniki opublikowano w pracach [H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15], zawierają się w:

- opracowaniu procedur preparatyki kompleksów rutenu na różnych stopniach utlenienia (+II, +III, +IV), celem zbadania wpływu warunków reakcji i typu liganda na stabilizację stopnia utlenienia jonu centralnego;
- wykazaniu, iż na strukturę kompleksów rutenu oraz stopień utlenienia metalu wpływają: i) rodzaj wykorzystanej procedury i warunki syntezy (kwas solny, acetonitryl, etanol), ii) rodzaj liganda organicznego (w przypadku N,O-donorowych ligandów chelatowe kompleksy uzyskałam tylko z grupami karboksylanowymi) i/lub obecność ligandów nieorganicznych;
- określeniu struktur krystalicznych i w szczegółowej analizie interesujących i unikalnych oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w sieciach krystalicznych otrzymanych związków kompleksowych;
- potwierdzenie stopnia utlenienia kompleksów rutenu w oparciu o badania magnetyczne i elektrochemiczne;
- wykazaniu przydatności kompleksów Ru jako umiarkowanych (64%) i dobrych inhibitorów wzrostu biofilmu *P. aeruginosa* (71 - 84%);
- ustaleniu zależności między parametrem geometrycznym struktury w postaci $\angle O-Ru-N/N-Ru-N$ (efektem strukturalnym) a aktywnością antybiofilmową; Najbardziej pożądana wydaje się być wartość bliska 79,5°. Powyżej tej wartości efekt inhibicyjny słabnie;
- powiązaniu właściwości elektrochemicznych z właściwościami determinującymi aktywność antybiofilmową otrzymanych kompleksów rutenu. Aktywność antybiofilmowa kompleksów Ru wzrasta ze zwiększeniem właściwości utleniających [H10, H12].

Tabela 5. Zależności pomiędzy wybranymi parametrami strukturalnymi a aktywnością antybiofilmową dla kompleksów rutenu na różnych stopniach utlenienia [H8, H9, H10, H11, H12, H13, H15].

Kompleks	Ru-N (L)/ Ru-N (AN) [Å]	Ru-O [Å]	Ru-Cl [Å]	\angle N-Ru-O/ \angle N-Ru-N [°]	Planarność	% redukcji biofilmu <i>P. aeruginosa</i> PAO1	Chromofor	Ładunek kompleksu
cym-Ru^{II}Cl-pybim	2,08-2,11 (L)	-	2,40	76,35	1,13	78	RuN ₂ CCl	+
Ru^{III}Cl₃-pybim-AN	2,02-2,07 (L) 2,11 (AN)	-	2,34-2,37	79,44	0,99	83	RuN ₃ Cl ₃	0
Ru^{III}Cl₄-AN·Ru^{IV}Cl₄-AN pybim	2,02 (AN)	-	2,33-2,36	-	-	75	RuN ₂ Cl ₄	-/0
cym-Ru^{II}Cl-bimCOOH	2,09 (L)	2,12	2,40	76,68	12,66	-	RuNCCl ₂	0
cym-Ru^{II}Cl₂-bim	2,11 (L)	-	2,42-2,43	-	-	34	RuNOCCl	0
Ru^{III}-bimCOOH	2,03-2,05 (L)	2,02-2,06	-	80,04; 79,79; 80,90	6,09	15	RuN ₃ O ₃	0
Ru^{IV}Cl₂-pydiCOOH	2,06-2,07	2,04-2,05	2,32-2,33	80,00; 80,01	-3,8	64	RuN ₂ O ₂ Cl ₂	0
Ru^{IV}Cl₆ bimOH	-	-	2,28-2,38	-	-	84	RuCl ₆	-
Ru^{IV}Cl₆ bimOH·EtOH	-	-	2,37-2,38	-	-	78	RuCl ₆	-
Ru^{IV}Cl₄-AN·bpzdiCO	2,02-2,04 (AN)	-	2,35-2,37	-	-	71	RuN ₂ Cl ₄	0

PODSUMOWANIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO, BĘDĄCEGO PODSTAWĄ POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO

Badania zaprezentowane w niniejszym autoreferacie charakteryzują interdyscyplinarność, ponieważ obejmują aspekty z zakresu chemii koordynacyjnej, bionieorganicznej i medycznej. Opisanie ich wymagało spojrzenia z różnych stron i mojego zaangażowania w badania mikrobiologiczne i biochemiczne. Badania zawierają elementy nowości naukowej i wnoszą istotny wkład w rozwój chemii koordynacyjnej, jednocześnie dostarczając nowej strategii w zakresie wykorzystania kompleksów rutenu i manganu, do zwalczania bakteryjnego biofilmu generowanego przez *P. aeruginosa*. W ramach dwóch projektów przeprowadziłam syntezy i wyizolowałam w krystalicznej postaci, 18 nowych połączeń koordynacyjnych Mn(II), Ru(II), Ru(III) i Ru(IV) z uwzględnieniem czynników (warunków syntezy i substratów), wpływających na strukturę wyosobnionych związków. Ponadto, w oparciu o uzyskane wyniki wskazałam na zależności pomiędzy strukturą a właściwościami badanych związków koordynacyjnych manganu i rutenu. Natomiast wyniki badań aktywności biologicznej stały się podstawą do ustalenia zależności między strukturą kompleksów a ich aktywnością antybiofilmową wobec *P. aeruginosa* PAO1. Tym samym opisane rezultaty, przedstawione w ramach osiągnięcia naukowego, pozwoliły na osiągnięcie zaplanowanych celów oraz na sformułowanie następujących najważniejszych osiągnięć, wynikających z przeprowadzonych badań naukowych:

- ✧ opracowanie procedur prostej syntezy, które pozwoliły na otrzymanie z dużą wydajnością ośmiu nowych kompleksów manganu(II). Trzy spośród nich należą do grupy kompleksów o L.K.=8, bardzo rzadko spotkanych w przypadku jonu Mn^{2+} . Należące do tej grupy ośmiokoordynacyjne kompleksy stanowią aż 3% znanych obecnie struktur o takiej geometrii i wnoszą istotny wkład w chemię koordynacyjną manganu;
- ✧ wykazanie, iż na strukturę/geometrię kompleksów Mn(II) wpływają: i) rodzaj anionu, ii) rodzaj grupy funkcyjnej w N-heteroaromatycznym ligandzie;
- ✧ ustalenie wpływu parametrów strukturalnych w kompleksie dimerycznym ($\Delta N-Mn-O$, $d(Mn \cdots Mn)$) na właściwości antyferromagnetyczne związku;
- ✧ wykazanie, że efektywnymi funkcjonalnymi mimetykami KAT mogą być dwa spośród projektowanych układów modelowych Mn(II). Potwierdziła to ich aktywność katalityczna w reakcji dysproporcjonowania nadtlenu wodoru;
- ✧ ustalenie inhibitującego wpływu pięciu kompleksów Mn(II) na aktywność KAT w reakcji rozkładu nadtlenu wodoru;
- ✧ wykazanie, że otrzymane kompleksy Mn(II) mogą zostać wykorzystane jako inhibitory wzrostu biofilmu *P. aeruginosa* PAO1. Redukcja masy biofilmu została oznaczona na poziomie 29 - 56% przy zastosowaniu 0,5 mM roztworów kompleksów. Najbardziej aktywne były kompleksy, zawierające pochodne pirydyny z grupą hydroksylową (pyOH);
- ✧ ustalenie zależności między efektem strukturalnym, właściwościami redukującymi a aktywnością antybiofilmową otrzymanych kompleksów. Największą aktywność wykazują te kompleksy Mn(II), w których wartość

- kąta \angle N-Mn-O mieści się dokładnie w zakresie 71,4 - 72,4°, i dla których E_{pa} stanowi najmniejszą wartość;
- ✧ opracowanie procedur preparatyki kompleksów rutenu na różnych stopniach utlenienia (+II, +III, +IV), celem zbadania wpływu warunków reakcji i typu liganda na stabilizację stopnia utlenienia jonu centralnego. Wyizolowane chelatowe kompleksy Ru(IV) stanowią nieliczną grupę związków i przyczyniają się w znacznym stopniu do poszerzenia wiedzy w zakresie chemii koordynacyjnej rutenu;
 - ✧ wykazanie, iż na strukturę kompleksów rutenu oraz stopień utlenienia metalu wpływają: i) rodzaj wykorzystanej procedury i warunki syntezy (kwas solny, acetonitryl, etanol), ii) rodzaj liganda organicznego (w przypadku N,O-donorowych ligandów chelatowe kompleksy uzyskałam tylko z wykorzystaniem kwasów karboksylowych) i/lub obecność ligandów nieorganicznych;
 - ✧ określenie struktur krystalicznych kompleksów Ru oraz dokonanie szczegółowej analizy interesujących i unikalnych oddziaływań międzycząsteczkowych, takich jak $\pi \cdots \pi$ *stacking*, $Cl \cdots \pi$ czy trifurkacyjnych C-H \cdots Cl (stanowiących tylko 5% opisanych w literaturze przypadków), występujących w sieciach krystalicznych otrzymanych związków kompleksowych Ru. Odpowiednia strategia syntezy oraz dobór ligandów umożliwiła otrzymanie kompleksów o różnorodnej topologii oraz bogatej architekturze sieci krystalicznej (łańcuchy *zig-zag*, molekularne klipsy drabiny, tetrametry, mur ceglany);
 - ✧ potwierdzenie stopienia utlenienia kompleksów rutenu w oparciu o badania magnetyczne i elektrochemiczne;
 - ✧ wykazanie przydatności kompleksów Ru jako umiarkowanych (64%) i dobrych inhibitorów wzrostu biofilmu *P. aeruginosa* PAO1 (71 - 84%). Najbardziej efektywne okazały się związki kompleksowe z ligandem N,N-donorowym, niezależnie od stopnia utlenienia jonu metalu;
 - ✧ ustalenie zależności między parametrem geometrycznym struktury w postaci \angle O-Ru-N/N-Ru-N (efektem strukturalnym) a aktywnością antybiofilmową. Najbardziej pożądana wydaje się być wartość bliska 79,5°. Powyżej tej wartości efekt inhibicyjny słabnie;
 - ✧ powiązanie właściwości elektrochemicznych (potencjał półfali) z właściwościami, determinującymi aktywność antybiofilmową otrzymanych kompleksów rutenu na różnych stopniach utlenienia.

PERSPEKTYWY BADAWCZE

Badania realizowane w ramach prezentowanego osiągnięcia naukowego wykazują duży potencjał dalszego rozwoju w kierunku syntezy i projektowania nowych funkcjonalnych środków antybiofilmowych, stanowiących alternatywną strategię walki z lekoopornością.

Obecnie kontynuuję temat badawczy, pracując nad nowymi procedurami preparatyki kompleksów rutenu na różnych stopniach utlenienia. Kilkanaście wyizolowanych już kompleksów w postaci krystalicznej jest poddawanych charakterystyce

fizykochemicznej. Określiłam także struktury kilku otrzymanych związków, które są kompleksami tego metalu z ligandami N,O-donorowymi. Jeden z obecnie prowadzonych projektów zakłada zwiększenie aktywności antybiofilmowej w grupie kompleksów z kwasami karboksylowymi, poprzez wprowadzenie modyfikacji w cząsteczce ligandów. Rozwiązania wymaga także kwestia, dotycząca oznaczenia rzeczywistego stężenia badanych kompleksów Ru w komórkach bakteryjnych. Jako, że wysokie powinowactwo kompleksów rutenu do białek, może powodować ich wiązanie się do polipeptydów, zawartych w podłożu hodowlanym. W efekcie może okazać się, że struktury biofilmu były traktowane tylko niewielką częścią dostarczonej dawki. W dalszej perspektywie planuję także kontynuację badań mikrobiologicznych, pozwalających na ujawnienie postulowanego mechanizmu działania tych kompleksów Mn i Ru, które okazały się najbardziej obiecującą grupą związków (kooperacja z Zakładem Mikrobiologii IB UJK oraz IF UJK). W tym celu zamierzam poszerzyć obszar badań o eksperymenty, określające wpływ kompleksów Mn(II) na proces adhezji komórek bakteryjnych, formujących biofilm. Równoległe prowadzone będą badania interakcji pomiędzy katalazą a związkami kompleksowymi manganu (modelowanie molekularne metodą dokowania wykonane zostanie we współpracy z WCh UJ), co pozwoli na określenie w jaki sposób wywoływany jest efekt inhibicyjny. Dotychczasowe badania ujawniły, że prezentowane kompleksy Ru wpływają na zwiększenie własności hydrofobowych bakterii, co przyczynia się do znacznego ograniczenia tworzenia biofilmu. Dlatego planowane są badania interakcji między kompleksami a elementami struktury ściany komórki bakteryjnej *P. aeruginosa* (*flagellum, fimbria*). Ponadto w grupie kompleksów Ru zbadany zostanie ich wpływ na wybrane czynniki wirulencji szczepu *P. aeruginosa*.

- [1] U. Ndagi, N. Mhlongo, M.E. Soliman, Metal complexes in cancer therapy - an update from drug design perspective, *Drug Des. Devel. Ther.* 11 (2017) 599–616.
- [2] Z. Shokohi-pour, H. Chiniforoshan, A.A. Momtazi-borojeni, B. Notash, A novel Schiff base derived from the gabapentin drug and copper(II) complex: Synthesis, characterization, interaction with DNA/protein and cytotoxic activity, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 162 (2016) 34–44.
- [3] J. Fernández-Gallardo, B.T. Elie, F.J. Sulzmaier, M. Sanaú, J.W. Ramos, M. Contel, Organometallic Titanocene–Gold Compounds as Potential Chemotherapeutics in Renal Cancer. Study of their Protein Kinase Inhibitory Properties, *Organometallics*. 33 (2014) 6669–6681.
- [4] U. Kalinowska-Lis, A. Felczak, L. Chęcińska, I. Szabłowska-Gadomska, E. Patyna, M. Małecki, K. Lisowska, J. Ochocki, Antibacterial Activity and Cytotoxicity of Silver(I) Complexes of Pyridine and (Benz)Imidazole Derivatives. X-ray Crystal Structure of $[Ag(2,6-di(CH_2OH)py)_2]NO_3$, *Molecules*. 21 (2016) 87.
- [5] Y.-H. Li, X. Tian, Quorum Sensing and Bacterial Social Interactions in Biofilms, *Sensors*. (2012) 2519–2538.
- [6] D. Davies, Understanding biofilm resistance to antibacterial agents, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2 (2003) 114–122.
- [7] N. Høiby, T. Bjarnsholt, M. Givskov, S. Molin, O. Ciofu, Antibiotic resistance of bacterial biofilms, *Int. J. Antimicrob. Agents*. 35 (2010) 322–332.
- [8] M.G. Paraje, Antimicrobial resistance in biofilms, in: A. Méndez-Vilas (Ed.), *Science against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*, Formatex Research Center, 2011: pp. 736–744.
- [9] I. Patel, V. Patel, A. Thakkar, V. Kothari, Microbial Biofilms: Microbes in Social Mode, *Int. J. Agric. Food Res.* 3 (2014) 34–49.
- [10] F. Prestinaci, P. Pezzotti, A. Pantosti, Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon, *Pathog. Glob. Health*. 109 (2015) 309–318.
- [11] K.K. Jefferson, What drives bacteria to produce a biofilm?, *FEMS Microbiol. Lett.* 236 (2004) 163–173.
- [12] A. Algburi, N. Comito, D. Kashtanov, L.M.T. Dicks, M.L. Chikindas, Control of biofilm formation: antibiotics and beyond, *Appl. Environ. Microbiol.* 83 (2017) 1–16.
- [13] The World Health Organization, Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics, 2017.
- [14] A. Alhazmi, *Pseudomonas aeruginosa* – pathogenesis and pathogenic mechanisms, *Int. J. Biol.* 7 (2015) 44–67.

- [15] J. Lei, L. Sun, S. Huang, C. Zhu, P. Li, J. He, V. Mackey, D.H. Coy, Q. He, The antimicrobial peptides and their potential clinical applications, *Am. J. Transl. Res.* 11 (2019) 3919–3931.
- [16] N. Raheem, S.K. Straus, Mechanisms of action for antimicrobial peptides with antibacterial and antibiofilm functions, *Front. Microbiol.* 10:2866 (2019) 1–14.
- [17] R.E.W. Hancock, H.-G. Sahl, Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies, *Nat. Biotechnol.* 24 (2006) 1551–1557.
- [18] V. Yarlagadda, P. Akkapeddi, G.B. Manjunath, J. Haldar, Membrane active vancomycin analogues: a strategy to combat bacterial resistance, *J. Med. Chem.* 57 (2014) 4558–4568.
- [19] B. Parrino, D. Schillaci, I. Carnevale, E. Giovannetti, P. Diana, G. Cirrincione, S. Cascioferro, Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance, *Eur. J. Med. Chem.* 161 (2019) 154–178.
- [20] N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng, Y. Du, E. Bonsu, H.O. Sintim, Agents that inhibit bacterial biofilm formation, *Future Med. Chem.* 7 (2015) 647–671.
- [21] R.A. Festa, M.E. Helsel, K.J. Franz, D.J. Thiele, Exploiting innate immune cell activation of a copper-dependent antimicrobial agent during infection, *Chem. Biol.* 21 (2014) 977–987.
- [22] K.Y. Djoko, M.M. Goytia, P.S. Donnelly, M.A. Schembri, W.M. Shafer, A.G. McEwan, Copper(II)-bis(thiosemicarbazonato) complexes as antibacterial agents: insights into their mode of action and potential as therapeutics, *Antimicrob. Agents Chemother.* 59 (2015) 6444–6453.
- [23] N.D. Savić, D.R. Milivojević, B.D. Glišić, T. Ilic-Tomic, J. Veselinovic, A. Pavić, B. Vasiljević, J. Nikodinovic-Runic, M.I. Djuran, A comparative antimicrobial and toxicological study of gold(III) and silver(I) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles: synergistic activity and improved selectivity index of Au(III)/Ag(I) complexes mixture, *RSC Adv.* 6 (2016) 13193–13206.
- [24] B.D. Glišić, L. Senerovic, P. Comba, H. Wadepohl, A. Veselinovic, D.R. Milivojević, M.I. Djuran, J. Nikodinovic-Runic, Silver(I) complexes with phthalazine and quinazoline as effective agents against pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains, *J. Inorg. Biochem.* 155 (2016) 115–128.
- [25] M.A.M. Abu-Youssef, V. Langer, L. Öhrström, Synthesis, a case of isostructural packing, and antimicrobial activity of silver(I) quinoxaline nitrate, silver(I) (2,5-dimethylpyrazine) nitrate and two related silver aminopyridine compounds, *Dalton Trans.* (2006) 2542–2550.
- [26] B. Warzajtis, B.D. Glišić, N.S. Radulović, U. Rychlewska, M.I. Djuran, Gold(III) complexes with monodentate coordinated diazines: An evidence for strong electron-withdrawing effect of Au(III) ion, *Polyhedron.* 79 (2014) 221–228.
- [27] B.D. Glišić, B. Warzajtis, N.S. Radulović, U. Rychlewska, M.I. Djuran, Gold(III) complexes with phenazine and quinoxaline: the role of molecular symmetry in intra- and intermolecular interactions, *Polyhedron.* 87 (2014) 208–214.
- [28] A. Di Santo, D.M. Gil, F. Pomiro, O.E. Piro, G.A. Echeverría, M. Arena, C. Luciardi, R.E. Carbonio, A. Ben Altabef, Biofilm inhibition by a new Mn(II) complex with sulfamethoxazole: synthesis, spectroscopic characterization and crystal structure, *Inorg. Chim. Acta.* 436 (2015) 16–22.
- [29] B.D. Glišić, I. Aleksic, P. Comba, H. Wadepohl, T. Ilic-Tomic, J. Nikodinovic-Runic, M.I. Djuran, Copper(II) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles as effective inhibitors of quorum sensing activity in *Pseudomonas aeruginosa*, *RSC Adv.* 6 (2016) 86695–86709.
- [30] S. Li, C. Wu, X. Tang, S. Gao, X. Zhao, H. Yan, X. Wang, New strategy for reversing biofilm-associated antibiotic resistance through ferrocene-substituted carborane ruthenium(II)-arene complex, *Sci. China Chem.* 56 (2013) 595–603.
- [31] D.-H. Wu, C.-H. Wu, Y.-Z. Li, D.-D. Guo, X.-M. Wang, H. Yan, Addition of ethynylferrocene to transition-metal complexes containing a chelating 1,2-dicarba-closo-dodecaborane-1,2-dichalcogenolate ligand-*in vitro* cooperativity of a ruthenium compound on cellular uptake of an anticancer drug, *Dalton Trans.* (2009) 285–290.
- [32] A. Frei, J. Zuegg, A.G. Elliott, M. Baker, S. Braese, C. Brown, F. Chen, C.G. Dowson, G. Dujardin, N. Jung, A.P. King, A.M. Mansour, M. Massi, J. Moat, H.A. Mohamed, A.K. Renfrew, P.J. Rutledge, P.J. Sadler, M.H. Todd, C.E. Willans, J.J. Wilson, M.A. Cooper, M.A.T. Blaskovich, Metal complexes as a promising source for new antibiotics, *Chem. Sci.* 11 (2020) 2627–2639.
- [33] M. Claudel, J. V. Schwarte, K.M. Fromm, New antimicrobial strategies based on metal complexes, *Chemistry (Easton).* 2 (2020) 849–899.
- [34] S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi, J.I. Lachowicz, G. Crisponi, M.A. Zoroddu, Noble metals in medicine: latest advances, *Coord. Chem. Rev.* 284 (2015) 329–350.
- [35] W. Liu, R. Gust, Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs, *Coord. Chem. Rev.* 329 (2016) 191–213.
- [36] E.J. Martinez-Finley, S. Chakraborty, M. Aschner, Manganese in biological systems, in: R.H. Kretsinger, V.N. Uversky, E.A. Permyakov (Eds.), *Encycl. Met.*, Springer New York, New York, NY, 2013: pp. 1297–1303.
- [37] B. Ali, M.A. Iqbal, Coordination complexes of manganese and their biomedical applications, *ChemistrySelect.* 2 (2017) 1586–1604.
- [38] S. Jayakumar, D. Mahendiran, T. Srinivasan, G. Mohanraj, A. Kalilur Rahiman, Theoretical investigation, biological evaluation and VEGFR2 kinase studies of metal(II) complexes derived from hydrotris(methimazolyl)borate, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 155 (2016) 66–77.
- [39] J. Wang, Q.-L. Wang, X.-H. Nong, X.-Y. Zhang, X.-Y. Xu, S.-H. Qi, Y.-F. Wang, Oxalicumone A, a new dihydrothiophene-condensed sulfur chromone induces apoptosis in leukemia cells through endoplasmic reticulum stress pathway, *Eur. J. Pharmacol.* 783 (2016) 47–55.
- [40] M. Rai, A.P. Ingle, P. Paralikar, Sulfur and sulfur nanoparticles as potential antimicrobials: from traditional medicine to nanomedicine, *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 14 (2016) 969–978.
- [41] M.M. Heravi, V. Zadsirjan, Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview, *RSC Adv.* 10 (2020) 44247–44311.

- [42] L. Zhang, X.-M. Peng, G.L. V. Damu, R.-X. Geng, C.-H. Zhou, Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry, *Med. Res. Rev.* 34 (2014) 340–437.
- [43] A. Siwach, P.K. Verma, Synthesis and therapeutic potential of imidazole containing compounds, *BMC Chem.* 15 (2021) 1–69.
- [44] K. Shalini, P.K. Sharma, N. Kumar, Imidazole and its biological activities: a review, *Chem. Sin.* 1 (2010) 36–47.
- [45] A. Chaubey, S.N. Pandeya, 'Pyridine' a versatile nucleuse in pharmaceutical field, *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 4 (2011) 5–8.
- [46] R.A. Coxall, S.G. Harris, D.K. Henderson, S. Parsons, P.A. Tasker, R.E.P. Winpenny, Inter-ligand reactions: in situ formation of new polydentate ligands, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2000) 2349–2356.
- [47] G.J. Kleywegt, W.G.R. Wiesmeijer, G.J. Van Driel, W.L. Driessen, J. Reedijk, J.H. Noordik, Unidentate versus symmetrically and unsymmetrically bidentate nitrate co-ordination in pyrazole-containing chelates. The crystal and molecular structures of (nitrate-*O*)[tris(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)amine]copper(II) nitrate, (nitrate-*O,O'*)[tris(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)amine]nickel(II) nitrate, and (nitrate-*O*)(nitrate-*O,O'*)[tris(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)amine]cadmium(II), *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 53 (1985) 2177–2184.
- [48] K. Nakamoto, Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds: Part B: Applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry, 6th ed., John Wiley & Sons, New Jersey, 2009.
- [49] A.B.P. Lever, E. Mantovani, B.S. Ramaswamy, Infrared combination frequencies in coordination complexes containing nitrate groups in various coordination environments. A probe for the metal–nitrate interaction, *Can. J. Chem.* 49 (1971) 1957–1964.
- [50] G.B. Deacon, R.J. Phillips, Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination, *Coord. Chem. Rev.* 33 (1980) 227–250.
- [51] F.C. De Abreu, P.A. de L. Ferraz, M.O.F. Goulart, Some applications of electrochemistry in biomedical chemistry. Emphasis on the correlation of electrochemical and bioactive properties, *J. Braz. Chem. Soc.* 13 (2002) 19–35.
- [52] G. Dryhurst, *Electrochemistry of biological molecules*, 1st ed., Academic Press, New York, 1977.
- [53] R.H. Grubbs, S. Chang, Recent Advances in Olefin Metathesis and Its Application in Organic Synthesis, *Tetrahedron.* 54 (1998) 4413–4450.
- [54] R.H. Grubbs, Olefin metathesis, *Tetrahedron.* 60 (2004) 7117–7140.
- [55] T.M. Trnka, R.H. Grubbs, The development of $L_2X_2Ru=CHR$ olefin metathesis catalysts: an organometallic success story, *Acc. Chem. Res.* 34 (2001) 18–29.
- [56] R.H. Grubbs, Olefin-Metathesis Catalysts for the Preparation of Molecules and Materials (Nobel Lecture 2005), *Adv. Synth. Catal.* 349 (2007) 34–40.
- [57] I. Dragutan, V. Dragutan, P. Filip, Recent developments in design and synthesis of well-defined ruthenium metathesis catalysts – a highly successful opening for intricate organic synthesis, *ARKIVOC.* (2005) 105–129.
- [58] V. Cadierno, S.E. García-Garrido, J. Gimeno, A. Varela-Álvarez, J.A. Sordo, Bis(allyl)-ruthenium(IV) complexes as highly efficient catalysts for the redox isomerization of allylic alcohols into carbonyl compounds in organic and aqueous media: scope, limitations, and theoretical analysis of the mechanism, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 1360–1370.
- [59] L. Ronconi, P.J. Sadler, Using coordination chemistry to design new medicines, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 1633–1648.
- [60] I. Bratsos, S. Jedner, T. Gianferrara, E. Alessio, Ruthenium anticancer compounds: challenges and expectations, *Chimia.* 61 (2007) 692–697.
- [61] B.K. Keppler, M. Henn, U.M. Juhl, M.R. Berger, R. Niebl, F.E. Wagner, New ruthenium complexes for the treatment of cancer, in: E. Baulieu, D.T. Forman, M. Ingelman-Sundberg, L. Jaenicke, J.A. Kellen, Y. Nagai, G.F. Springer, L. Träger, L. Will-Shahab, J.L. Wittliff (Eds.), *Ruthenium and Other Non-Platinum Metal Complexes in Cancer Chemotherapy. Progress in Clinical Biochemistry and Medicine*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1989: pp. 41–69.
- [62] K. Naresh Kumar, R. Ramesh, Y. Liu, Synthesis and structure of cycloruthenated carbonyl complexes and their emission, redox and biological properties, *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 18–26.
- [63] S. Kannan, M. Sivagamasundari, R. Ramesh, Y. Liu, Ruthenium(II) carbonyl complexes of dehydroacetic acid thiosemicarbazone: Synthesis, structure, light emission and biological activity, *J. Organomet. Chem.* 693 (2008) 2251–2257.
- [64] P. Sengupta, S. Ghosh, T.C. Mak, A new route for the synthesis of bis(pyridine dicarboxylato)bis(triphenylphosphine) complexes of ruthenium(II) and X-ray structural characterisation of the biologically active trans-[Ru(PPh₃)₂(L¹H)₂] (L¹H₂=pyridine 2,3-dicarboxylic acid), *Polyhedron.* 20 (2001) 975–980.
- [65] M. M. Uthukumar, P. Viswanathamurthi, K. Natarajan, Synthesis and spectral characterization of 2'-hydroxy chalconate complexes of ruthenium(II) and their catalytic and biological applications, *Spectrochim. Acta Part A.* 70 (2008) 1222–1226.
- [66] L. Otero, P. Noblia, D. Gambino, H. Cerecetto, M. González, J.A. Ellena, O.E. Piro, Synthesis and characterization of new ruthenium complexes with active ligands against Chagas' disease, *Inorg. Chim. Acta.* 344 (2003) 85–94.
- [67] N.S. Shailendra, N. Bharti, M.T.G. Gonzalez Garza, D.E. Cruz-Vega, J. Castro Garza, F. Naqvi, K. Saleem, A. Azam, Synthesis, Characterisation and Antiamoebic Activity of New Thiophene-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives and Their Cyclooctadiene Ru(II) Complexes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11 (2001) 2675–2678.
- [68] M.E. Oxberry, J.A. Reynoldson, R.C.A. Thompson, The binding and distribution of albendazole and its principal metabolites in *Giardia duodenalis*, *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 23 (2000) 113–120.
- [69] D. Hao, J.D. Rizzo, S. Stringer, R. V. Moore, J. Marty, D.L. Dexter, G.L. Mangold, J.B. Camden, D.D. Von Hoff, S.D. Weitman, Preclinical antitumor activity and pharmacokinetics of methyl-2-benzimidazolecarbamate (FB642), *Invest. New Drugs.* 20 (2002) 261–270.

- [70] R.L. Fenichel, H.E. Alburn, P.A. Schreck, R. Bloom, F.J. Gregory, Immunomodulating and antimetastatic activity of 3-(*p*-chlorophenyl) thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole-2-acetic acid (Wy-18,251, NSC 310633), *J. Immunopharmacol.* 2 (1980) 491–508.
- [71] S. Tahlan, S. Kumar, B. Narasimhan, Pharmacological significance of heterocyclic 1H-benzimidazole scaffolds: a review, *BMC Chem.* 13 (2019) 101.
- [72] S. Bansal, D. Sinha, M. Singh, B. Cheng, Y.-C. Tse-Dinh, V. Tandon, 3,4-Dimethoxyphenyl bis-benzimidazole, a novel DNA topoisomerase inhibitor that preferentially targets *Escherichia coli* topoisomerase I, *J. Antimicrob. Chemother.* 67 (2012) 2882–2891.
- [73] A.H. Velders, L. Pazderski, F. Ugozzoli, M. Biagini-Cingi, A.M. Manotti-Lanfredi, J.G. Haasnoot, J. Reedijk, Synthesis, characterization and crystal structure of trans-aquatrichlorobis (5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-*N*³)ruthenium(III) monohydrate, *Inorg. Chim. Acta.* 273 (1998) 259–265.
- [74] N. Ahmad, J.J. Levison, S.D. Robinson, M.F. Uttley, E.R. Wonchoba, G.W. Parshall, Complexes of Ruthenium, Osmium, Rhodium, and Iridium Containing Hydride Carbonyl, or Nitrosyl Ligands, in: G.W. Parshall (Ed.), *Inorg. Synth.*, 1974: p. 48.
- [75] J.F. Malone, C.M. Murray, M.H. Charlton, R. Docherty, A.J. Lavery, X-H... π (phenyl) interactions. Theoretical and crystallographic observations, *J. Chem. Soc. - Faraday Trans.* 93 (1997) 3429–3436.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Po uzyskaniu tytułu zawodowego, magistra rozpoczęłam staż asystencki w Instytucie Chemii ówczesnej Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach (obecnie Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach), w trakcie którego nabyłam umiejętności w zakresie rejestrowania i interpretacji widm metodą spektroskopii IR oraz UV-Vis, wykorzystywane do charakterystyki połączeń koordynacyjnych jonów metali bloku *d*. W trakcie realizacji pracy doktorskiej, obejmującej charakterystykę fizykochemiczną i strukturalną kompleksów kadmu w świetle ich wykorzystania w procesach rekultywacji gleb i do usuwania toksycznych jonów Cd(II) ze środowiska (promotor: Prof. dr hab. Stanisław A. Hodorowicz; Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2001-2005 r.), doskonaliłam swój warsztat badawczy w zakresie metod spektroskopowych (FT-IR, FT-RS, ¹H i ¹³C NMR) i spektrometrii mas (ES). Podjęcie tej tematyki badawczej wiązało się także z koniecznością określenia struktur krystalicznych, na temat których informacji dostarczyła rentgenowska analiza strukturalna (SC-XRD). Umiejętności, dotyczące analizy danych i ich interpretacji kształciłam pod opieką naukową Pani Prof. dr hab. Katarzyny Stadnickiej (Wydział Chemii UJ). Był to początek wieloletniej współpracy trwającej do 2012. **W ramach cyklicznych wyjazdów** (dwudniowych lub jednodniowych dwa razy w tygodniu) **w okresie od 2005 do 2012 roku**, współprzeprowadziłam pomiary oraz procesy rozwiązywania i udokładniania struktur **w Zespole Analizy Strukturalnej WCh UJ (Załącznik Nr 3)**. Natomiast analiza i interpretacja oraz prezentacja wyników (w postaci tabel i rysunków oraz opisów struktur w manuskrypcie), deponowanie danych w bazie CCDC, dotyczące kompleksów manganu, kadmu i cynku była moim wyłącznym udziałem. Wymiernym efektem realizowanej tematyki były publikacje w czasopiśmie z listy JCR ([H2, H3, P1, P2, P3, P6, P7, P9], **Załącznik Nr 4, I.2, II.4**). W grudniu 2006 roku wygrałam konkurs na stanowisko adiunkta (pracę rozpoczęłam w lutym 2007) i zostałam zatrudniona na okres dwóch lat w Zakładzie Chemii Nieorganicznej ICh AŚ, z możliwością przedłużenia, co miało miejsce w 2008 roku. Badania nad związkami kompleksowymi Cu, Ca, Cd, Zn, Ni, Ru, Mn, Rh, Ir prowadzone w ówczesnym Zakładzie Chemii Nieorganicznej Instytutu Chemii UJK, pod kierownictwem Pani Dr hab. Barbary Barszcz prof. UJK, od wielu lat stanowiły jego specjalność naukową doskonale wpisując się w nurt współczesnej chemii

koordynacyjnej. Realizowana tematyka uwzględniała charakterystykę fizykochemiczną i strukturalną związków o cechach aktywności biologicznej. Wiązało się to z badaniami trwałości związków i ich własności magnetycznych, a zatem poznaniem nowych metod, takich jak analiza termiczna czy spektroskopia elektronowego paramagnetycznego rezonansu – metoda niezbędna do pełnej charakterystyki kompleksów z jonami paramagnetycznymi (Mn, Cu). W tamtym czasie z inicjatywy Pani Dr hab. B. Barszcz prof. UJK nawiązałam współpracę z Panią Prof. dr hab. Julią Jezierską (Uniwersytet Wrocławski) w ramach, której wykonano pomiary podatności magnetycznej w funkcji temperatury (dla dimeru manganu) oraz widma EPR i ich symulacje (dla czterech kompleksów Mn(II)). Współpraca zaowocowała powstaniem dwóch publikacji [H2, H3]. Po doktoracie (2014 r.) **odbyłam miesięczny staż w grupie profesor Amelii Santos i profesor Sylvii Chaves na Universidade de Lisboa, Instituto Superior Tecnico** (Portugalia), gdzie w roztworze badałam reakcje kompleksowania jonów Cu(II) i Zn(II) z N-heteroaromatycznymi alkoholami (**Załącznik Nr 3**). Wykorzystane metody: potencjometryczna oraz spektroskopowe (UV-Vis, ^1H i ^{13}C NMR) miały na celu ustalenie struktury wyizolowanych kompleksów metali. Początkowo moje badania dotyczyły tylko właściwości układów modelowych stanowiących mimetyki *pseudo*-katalazy. Istotnym aspektem tej tematyki były badania aktywności katalitycznej otrzymanych kompleksów manganu i określenie mechanizmu reakcji dysproporcjonowania nadtlenu wodoru z ich udziałem. Pragnę nadmienić, że pomiary zostały wykonane w Swiss Light Source w Instytucie Paula Scherrer'a, przy okazji pobytu stażowego doktorantki Mgr Małgorzaty Zienkiewicz-Machnik, nad którą sprawowałam nieformalną opiekę w zakresie części doświadczałnej w przewodzie doktorskim. Wyniki badań dotyczące dwóch kompleksów Mn(II) zostały opisane w [H3, H4]. Od 2009 roku współpracę w zakresie badań rentgenostrukturalnych kontynuowałam z Panem Dr-em Maciejem Hodorowiczem (Wydział Chemii UJ). W ramach **cyklicznych wyjazdów** (średnio dwudniowych w tygodniu) **w okresie od 2009 do 2022 roku**, przeprowadziłam pod opieką Pana Dr-a Hodorowicza lub samodzielnie, pomiary oraz procesy rozwiązywania i udokładniania struktur w Zespole Chemii Koordynacyjnej WCh UJ (**Załącznik Nr 3**). Natomiast analiza i interpretacja oraz prezentacja wyników (w postaci tabel i rysunków oraz opisów struktur w manuskrypcie), deponowanie danych w bazie CCDC, dotyczące kompleksów manganu, rutenu, kadmu i cynku była wyłącznie moim udziałem. Uzyskane rezultaty zostały opublikowane w postaci kilkunastu artykułów naukowych [H2, H4, H6, H7, H8, H9, H11, H12, P3, P5, P7, P9]. Z czasem moja tematyka uległa poszerzeniu o badania aktywności biologicznej (przeciwnowotworowej i przeciwbakteryjnej). W 2013 roku nawiązałam współpracę z Dr-em Grzegorzem Czerwonką (Instytut Biologii UJK) w zakresie planowania i wykonania eksperymentów, wykorzystujących związki rutenu jako inhibitory tworzenia biofilmu, wytwarzanego przez szczep *P. aeruginosa*. Rozwiązanie postawionych problemów badawczych wymagało ode mnie włączenia się w eksperymenty na pograniczu chemii, biochemii i mikrobiologii. Współpraca z Zakładem Mikrobiologii zaowocowała szeregiem publikacji, opisujących możliwość wykorzystania związków rutenu i manganu jako środków hamujących wzrost bakteryjnego biofilmu [H6, H10, H11, H12, H13, H15, P9]. Inną formą działalności było zaangażowanie w projekt wykorzystujący metodę spektroskopii IR do identyfikacji i opisu struktur biofilmowych *Proteus mirabilis* [P8]. Równolegle prowadziłam

badania obejmujące chemię koordynacyjną kompleksów innych metali, jak kadm, miedź, wapń i cynk oraz ich potencjalną aktywność biologiczną [P1, P2, P3, P5, P6, P7, P9]. Z kolei wzbogacenie warsztatu badawczego o umiejętność posługiwania się technikami voltamperometrii CV i DPV, umożliwiła mi współpraca z Dr hab. Sławomirem Michałkiewiczem prof. UJK (Zakład Chemii Analitycznej i Geochemii Środowiska, ICh UJK). Dzięki niej miałam możliwość poznania, a następnie doskonalenia umiejętności w zakresie wykorzystywania tych technik (przygotowanie próbek, rejestrowanie krzywych, analiza, interpretacja i opis wyników badań) w niniejszym projekcie. Otrzymane przeze mnie związki Mn i Ru stanowiły obiekty badań biologicznych mających na celu ustalenie prawdopodobnego sposobu oddziaływania kompleksów Ru i Mn z biofilmem *P. aeruginosa* PA01, dlatego też swoje badania oparłam o wykorzystanie metod fizycznych pozwalających na określenie właściwości hydrofilowych/hydrofobowych (pomiar kąta zwilżalności) oraz mobilność bakterii (pomiar potencjału elektrokinetycznego). W tym celu nawiązałam współpracę z Panią Dr inż. Magdaleną Dańczuk (Politechnika Świętokrzyska) i Panem Mgr-em Marcinem Drabikiem (Instytut Fizyki UJK) [H10, H13]. W 2022 roku odbyłam dwumiesięczny staż w grupie badawczej Pani Dr hab. Justyny Kalinowskiej-Tłuścik prof. UJ (Zakład Krystalochemii i Krystalofizyki, WCh UJ), którego celem było uzyskanie wiedzy na temat aktywności bakteriostatycznej, antybiofilmowej i/lub przeciwnowotworowej kompleksów metali, a tym samym próba określenia przydatności otrzymanych związków jako potencjalnych środków antybiofilmowych/przeciwnowotworowych (Załącznik Nr 3). Zadania badawcze obejmowały syntezę nowych związków koordynacyjnych rutenu, określenie ich struktury krystalicznej oraz właściwości fizykochemicznych. Zbadano także wpływ warunków syntezy i stosowanych substratów na strukturę wyizolowanych produktów, a także wpływ struktury na właściwości fizykochemiczne otrzymanych związków kompleksowych rutenu. W ramach stażu doskonałam umiejętności pracy z dyfraktometrem monokrystalicznym XtaLAB Synergy S, wyposażonym w detektor HyPix i układ chłodzenia próbki. Aby opracować skuteczne środki antybiofilmowe/przeciwnowotworowe, konieczne było zbadanie możliwości transportu w biomembranie i interakcji z białkami surowicy pełniącymi rolę nośników leków. Wymagało to nabycia nowych umiejętności w zakresie modelowania molekularnego metodą dokowania kompleksów do wybranych celów biologicznych (HSA). Badania prowadzone w ramach przedstawionego projektu stanowią ważny krok w poszerzaniu wiedzy niezbędnej do projektowania: skuteczniejszych terapii zakażeń wywoływanych przez *P. aeruginosa* oraz nowych środków przeciwnowotworowych. Wymiernym efektem stażu była publikacja [H15]. W latach 2013-2018 pełniłam funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim Pani Patrycji Rogali.

Przez cały czas trwania programu badawczego zrealizowałam tematykę następujących projektów jako członek zespołu lub jego kierownik (Załącznik Nr 4, II.15):

084/S (członek zespołu) *Synteza właściwości fizykochemiczne i strukturalne połączeń o potencjalnym znaczeniu praktycznym i cechach aktywności biologicznej*; 2007 – 2011; 176/W/2007 (kierownik) *Rola jonów kadmu w układach biologicznych w oparciu o badania kompleksów modelowych*; 2007 - 2011; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

612452; (członek zespołu) *Synteza właściwości fizykochemiczne i strukturalne połączeń o potencjalnym znaczeniu praktycznym i cechach aktywności biologicznej*; 01.2012 – 12.2013; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

612024; (kierownik) *Badania nad procesami koordynacji jonów metali przejściowych z ligandami N- i N,O-donorowymi w świetle zastosowań w medycynie, biochemii i biotechnologii*; 01.2012 – 12.2012; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

612415; (członek zespołu) *Synteza i badania połączeń koordynacyjnych z udziałem wybranych jonów metali mających znaczenie w chemii, biologii i medycynie*; 01.2014 – 12.2018; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

666 038 (członek zespołu) *Synteza, charakterystyka fizykochemiczna i strukturalna oraz badania aktywności biologicznej połączeń koordynacyjnych wybranych metali przejściowych*; 04.2019 – 04.2020; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

SMGR.RN. .20.262.656; (kierownik) *Synteza kompleksów wybranych jonów metali przejściowych, ich charakterystyka fizykochemiczna i możliwości zastosowań*; 04.2020 – 04.2021; UJK

SUPB.RN. .21.171. (członek zespołu) *Poszukiwanie nowych kompleksów metali przejściowych wykazujących aktywność mikrobiologiczną lub przeciwnowotworową*; 06.2021 – 12.2022; UJK

Pragnę zaznaczyć, iż starałam się także o pozyskanie funduszy w postaci grantów dla dwóch projektów badawczych. A mianowicie byłam współautorką dwóch złożonych do Komisji Badań Naukowych wniosków grantowych, dotyczących badań nad kompleksami Cd, Pb, Ca i Zn w latach 2007 i 2008. Pomimo uzyskania dwóch pozytywnych recenzji nie zostały przyznane środki finansowe na realizację projektów (72 i 76 miejsce w rankingu na 70 dofinansowanych projektów).

Ponadto byłam autorką wniosku o przyznanie dotacji na inwestycję aparaturową w roku 2008 i 2009 (wniosek złożono w 2007 i 2009 r. na kwotę 174 670,00 zł), dotyczącego zakupu mikroanalizatora elementarnego Vario EL CHNS firmy KENDROLAB dla Instytutu Chemii, ówczesnej Akademii Świętokrzyskiej.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Moja działalność dydaktyczna (obciążenie dydaktyczne w liczbie 240 h) w ICh UJK obejmowała prowadzenie zajęć (wykłady, konwersatoria i laboratoria) w języku polskim i angielskim dla studentów biotechnologii (I st.), chemii (I, II i III st.), fizyki (I st.), kosmetologii (I i II st.), kierunku lekarskiego i ochrony środowiska (I st.) z następujących przedmiotów: *Arkusze kalkulacyjne, Chemia ogólna i analityczna (lab); General and analytical chemistry (lab.), Chemia nieorganiczna I i II (lab), Seminarium Dyplomowe, Podstawy krystalografii (wykład, konwers.), Krystalografia (wykład, konwers., lab.), Seminarium magisterskie, Chemia koordynacyjna i bionieorganiczna (konwers., lab.), Metody badawcze w chemii koordynacyjnej (lab.), Podstawy chemii (lab.), Innowacyjne produkty kosmetyczne (wykład), Podstawy chemii (lab.), Chemia (lab.), Chemia analityczna i nieorganiczna (lab.), Chemia ogólna (lab.)*. Za osiągnięcie w pracy dydaktycznej uważam wprowadzenie nowego przedmiotu *Podstawy krystalografii* dla studentów chemii I stopnia oraz opracowanie i wdrożenie programu autorskiego z przedmiotu *Krystalografia* dla studentów chemii II stopnia (opracowanie

nowych zestawów ćwiczeń konwersatoryjnych i laboratoryjnych od 2014/2015). Ponadto opracowałam nowy zestaw ćwiczeń obejmujący zajęcia laboratoryjne z przedmiotu *Chemia nieorganiczna* (I). W ramach obowiązującego pensum sprawowałam opiekę naukową nad 11 pracami dyplomowymi i 18 pracami magisterskimi. Za wyróżnienie poczytuję wyznaczenie na promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim Pani mgr Patrycji Rogali (*Synteza kompleksów rutenu na różnych stopniach utlenienia, ich charakterystyka fizyko-chemiczna i możliwości zastosowań*; Wydział Matematyczno-Przyrodniczy UJK, 2018). Ponadto brałam czynny udział w różnych formach doskonalenia zawodowego takich jak kursy językowe (2013 – 2014r.) podwyższając tym samym kwalifikacje nauczyciela akademickiego. Doświadczenie nabyte w czasie pracy ze studentami pozwoliło mi na zaangażowanie się w następujące projekty dydaktyczne:

- Naukową wystawę interaktywną *Od monokryształu Jana Czochralskiego do grafenu*, 2014; członek komitetu organizacyjnego, koordynator ICh; Udział koordynujący działanie wystawy interaktywnej organizowanej przez Instytut Fizyki i Chemii UJK; organizacja zespołów i obsługi poszczególnych stanowisk oraz opieka merytoryczna nad ich działaniem;

- Ogólnopolską Olimpiadę Krystalograficzną; organizator eliminacji uczelnianych (2014, 2016, 2018, 2023); współpraca z PAN, PTK;

- Uniwersytet Młodych - innowacyjne moduły zajęć, wspierające uczniów uzdolnionych w zakresie nauk przyrodniczych i ścisłych, realizowany w Instytucie Chemii, Koordynator modułu Chemia; Przedsięwzięcie współfinansowano ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego (*POWR.03.01.00-00-C070/16, Oś III Szkolnictwo wyższe dla gospodarki i rozwoju, Działanie 3.1 Kompetencje w szkolnictwie wyższym Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014 – 2020*) (1.09.2017 r. do 31.08.2019 r);

- Świętokrzyski Festiwal Nauki, organizowany przez UJK i PŚ; koordynator ICh; prowadząca pokazy *Analiza chemiczna jakiej nie znacie – identyfikacja preparatów z wykorzystaniem techniki FT-IR* (08-11.10.2021 r.). Wydarzenie skierowane do uczniów szkół ponadpodstawowych.

Pragnę dodać, iż zostałam także zaproszona przez Kuratorium Oświaty (Świętokrzyskie) do sprawowania opieki merytorycznej w finale Konkursu Chemicznego dla szkół gimnazjalnych (lata 2018-2019). Pozostaje także w intensywnej współpracy z Samorządowym Ośrodkiem Doskonalenia Metodycznego i Doskonalenia Nauczycieli. Od 2022 roku jestem także członkiem Komitetu Okręgowego (kieleckiego) Olimpiady Chemicznej, który jest organizatorem I i II etapu zawodów, w zakresie teoretycznym i praktycznym.

Jako pracownik badawczo-dydaktyczny Instytutu Chemii UJK byłam zaangażowana w liczne aktywności organizacyjne i popularyzujące naukę w latach 2009-2022. Starłam się dbać o promocję uniwersytetu w środowisku lokalnym, uczestnicząc w organizacji Dni Otwartych Uczelni (Chemikalia) oraz Dniach Jakości Kształcenia. Podejmowałam działalność związaną z popularyzacją chemii, prowadząc warsztaty laboratoryjno-dydaktyczne dla uczniów szkół ponadgimnazjalnych o profilu biologiczno-chemicznym. W 2014 roku byłam członkiem komitetu organizacyjnego naukowej wystawy interaktywnej *Od monokryształu Jana Czochralskiego do grafenu*, która wprowadzała mieszkańców Kielc w świat kryształów. Od 2015 roku pełniłam

funkcję instytutowego koordynatora, kierującego zespołem zajmującym się współpracą ze szkołami i placówkami oświatowymi. Jestem także inicjatorką projektu, trwającego od 2016 roku i mającego na celu działalność popularyzatorską poprzez wspomaganie procesu dydaktycznego, realizowanego przez nauczycieli chemii w szkołach ponadgimnazjalnych/ponadpodstawowych naszego regionu. W ramach tego projektu w laboratoriach ICh UJK prowadzone były i są nadal cykliczne warsztaty tematyczne dla uczniów, które miały na celu umożliwienie młodzieży wykonywanie pracy laboratoryjnej, zachęcenie jej do pogłębiania wiedzy z zakresu chemii analitycznej, nieorganicznej i organicznej oraz fizycznej (4 bloki tematyczne). Ponadto oferowano nauczycielom wsparcie w przygotowaniu szczególnie zdolnych uczniów do Olimpiady Chemicznej, poprzez umożliwienie im udziału w wykładach, konwersatoriach i laboratoriach studenckich. Ogromne zainteresowanie uczestnictwem w warsztatach spowodowało, iż od 2018 roku rozszerzyłam działalność na szkoły województwa świętokrzyskiego, obejmując uczniów I LO im. T. Kościuszki w Busku-Zdroju oraz II LO im. J. Chreptowicza w Ostrowcu Świętokrzyskim, LO im. Bohaterów Powstania Styczniowego w Małogoszczu. Uczniowie klas II-gich i III-cich tych placówek oświatowych uczestniczyli w cyklicznych spotkaniach wykładowo-warsztatowych prowadzonych przez powołany przeze mnie zespół. Jako przedstawicielka Instytutu Chemii (wraz z zespołem) byłam zaangażowana w organizację i przygotowanie warsztatów w ramach Pierwszego Kongresu Ekologicznego dla Przedszkolaków, który odbył się 24.04.2019 r. Organizatorami przedsięwzięcia byli: Fundacja VIVE Serce Dzieciom oraz Wydawnictwo MAC Edukacja przy współudziale Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego naszej uczelni. Celem Kongresu było pokazanie w prosty sposób, abstrakcyjnego dla przedszkolaków, zjawiska zanieczyszczenia środowiska i wyjaśnienie Eko-zasad. Zajęcia warsztatowe pod nazwą *H₂O lubię to* obejmowały pokazy i wykonanie doświadczeń chemicznych przez uczestników. Dni Otwarte Funduszy Europejskich to kolejne wydarzenie, w które byłam zaangażowana. Corocznie wraz z zespołem prowadziłam warsztaty dla uczniów świętokrzyskich szkół ponadgimnazjalnych.

Od 2015 roku z ramienia ICh UJK koordynowałam i uczestniczyłam w corocznym wydarzeniu *Noc Muzeów*, które odbywało się w Regionalnym Centrum Naukowo-Technologicznym w Podzamczu Chęcińskim. Celem wydarzenia była popularyzacja nauk chemicznych poprzez zabawę, zarówno wśród najmłodszych jak i starszych. W ramach warsztatów *Domowe Laboratorium Chemiczne* prezentowane były zjawiska jakie wykorzystują rzeczy codziennego użytku.

Byłam także inicjatorką i pomysłodawczynią cyklicznego wydarzenia *CHEM-NOC* pod hasłem *Niezwykła chemia zwykłych rzeczy*, którego organizatorem jest Instytut Chemii UJK (15.06.2018 pierwsza edycja, 07.06.2019, druga edycja). Wydarzenie to ma na celu popularyzację nauki wśród lokalnej społeczności poprzez udział w wykładach, warsztatach i pokazach chemicznych i jest kierowane do mieszkańców województwa świętokrzyskiego, zarówno tych najmłodszych w wieku przedszkolnym, uczniów szkół podstawowych, gimnazjalnych i ponadgimnazjalnych, jak i osób dorosłych. Jako zastępca przewodniczącego kieruję kilkudziesięcioosobowym zespołem, w skład którego wchodzi pracownicy, doktoranci oraz studenci ICh UJK. Jestem także współautorką przygotowywanych pod względem merytorycznym eksperymentów prowadzonych w ramach dziewięciu laboratoriów tematycznych (<https://ichem.ujk.edu.pl/>),

w których uczestnicy przeprowadzali samodzielnie doświadczenia. Pod okiem pracowników instytutu oraz studentów uczestnicy odkrywali „chemię od kuchni”. Liczbę osób uczestniczących w tym wydarzeniu oszacowano na około 1000 (2018 r.) i 800 (2019 r.).

W okresie od 1.09.2017 r. do 31.08.2019 r. pełniłam funkcję koordynatora projektu UNIWERSYTET MŁODYCH - innowacyjne moduły zajęć, wspierające uczniów uzdolnionych w zakresie nauk przyrodniczych i ścisłych, realizowanego w Instytucie Chemii, w ramach którego współprowadziłam zajęcia merytoryczne z chemii: Przedsięwzięcie współfinansowano ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego (POWR.03.01.00-00-C070/16, Oś III Szkolnictwo wyższe dla gospodarki i rozwoju, Działanie 3.1 Kompetencje w szkolnictwie wyższym Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014 – 2020). Celem projektu było podniesienie kompetencji u minimum 60 uczniów i uczennic kieleckich szkół licealnych oraz techników w zakresie komunikowania się, współpracy, myślenia krytycznego i kreatywnego, rozwiązywania problemów oraz działania innowacyjnego poprzez wykorzystanie zasobów Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach. Inicjatywa obejmowała uczniów zdolnych, w szczególności laureatów i finalistów ogólnopolskich oraz wojewódzkich konkursów i olimpiad przedmiotowych oraz uczniów szczególnie uzdolnionych i zainteresowanych chemią. Wypracowane przez licealistów oraz kadre akademicką ICh UJK efekty realizacji działań naukowych zostały wypromowane podczas odbywających się Festiwali Nauki. Podczas Święta Kielc (21.06.2019) w Pałacyku Zielińskiego, młodzież wygłosiła referaty i zaprezentowała wyniki, prowadzonych w zakresie modułu CHEMIA, projektów badawczych zatytułowanych *Identyfikacja i oznaczanie kofeiny wyizolowanej z różnych gatunków kaw i herbat*.

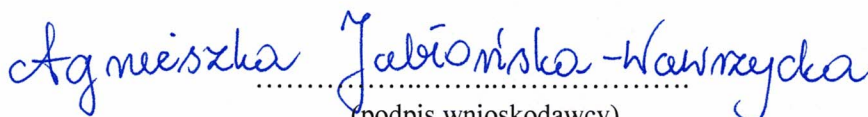
7. Inne informacje, dotyczące kariery zawodowej.

Pełnione funkcje

- członek Rady Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego UJK (lata 2012-2016);
- członek instytutowego zespołu ds. kierunkowych efektów kształcenia (na kierunku chemia i biotechnologia (lata 2016-2019).

Przyznane Nagrody i Medale

- Świętokrzyski Racjonalizator; Urząd Marszałkowski Województwa Świętokrzyskiego; 2016, wyróżnienie za zgłoszenie patentowe odnoszące się do wykorzystania kompleksów rutenu jako inhibitorów tworzenia biofilmu *P. aeruginosa*;
- Brązowy Medal za Długoletnią Służbę, Prezydent RP, 2017;
- Medal Komisji Edukacji Narodowej za szczególne zasługi dla oświaty i wychowania, 14.07.2020.


(podpis wnioskodawcy)



**WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH,
STANOWIĄCYCH ZNACZNY WKŁAD
W ROZWÓJ NAUK CHEMICZNYCH**

Agnieszka Monika Jabłońska-Wawrzycka

**Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych
Instytut Chemii**

2023 r.

Wykaz osiągnięć naukowych, stanowiących znaczny wkład w rozwój nauk chemicznych

I. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH NAUKOWYCH ALBO ARTYSTYCZNYCH, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1. PKT 2 USTAWY

1. Monografia naukowa, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2a Ustawy; lub
2. Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy;

[H1] COORDINATION CHEMISTRY REVIEWS; Recent advances in coordination chemistry of metal complexes based on nitrogen heteroaromatic alcohols. Synthesis, structures and potential applications.; J. Masternak, M. Zienkiewicz-Machnik, M. Kowalik, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, P. Rogala, A. Adach, B. Barszcz; 2016; 327-328; 242-270;

IF = 13.324 MNiSW 50

[H2] SPECTROCHIMICA ACTA PART A-MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY; Eight- and six-coordinated Mn(II) complexes of heteroaromatic alcohol and aldehyde: Crystal structure, spectral, magnetic, thermal and antibacterial activity studies; **A. Jabłońska-Wawrzycka**, B. Barszcz, M. Zienkiewicz, M. Hodorowicz, J. Jezierska, K. Stadnicka, Ł. Lechowicz, W. Kaca; 2014; 129; 632-642;

IF = 2.353 MNiSW 30

[H3] DALTON TRANSACTIONS; Effective catalytic disproportionation of aqueous H₂O₂ with di- and mono-nuclear manganese(II) complexes containing pyridine alcohol ligands; M. Zienkiewicz, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, J. Szlachetko, Y. Kayser, K. Stadnicka, W. Sawka-Dobrowolska, J. Jezierska, B. Barszcz, J. Sa; 2014; 43; 8599-8608;

IF = 4.197 MNiSW 40

[H4] DALTON TRANSACTIONS; A novel single-site manganese(II) complex of a pyridine derivative as a catalase mimetic for disproportionation of H₂O₂ in water; M. Zienkiewicz, J. Szlachetko, C. Lothschutz, M. Hodorowicz, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, J. Sa, B. Barszcz; 2013; 42; 7761-7767;

IF = 4.097 MNiSW 40

[H5] JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY; Thermoanalytical study of selected transition bivalent metal complexes with 5-carbaldehyde-4-methylimidazole; **A. Jabłońska-Wawrzycka**, M. Zienkiewicz, B. Barszcz, P. Rogala; 2012; 109; 735-743;

IF = 1.982 MNiSW 25

[H6] INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES Tuning the anti-biofilm activity of manganese(II) complexes: linking the biological effectiveness

of heteroaromatic complexes of alcohol, aldehyde, ketone and carboxylic acid with structural effects and redox properties; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, G. Czerwonka, S. Michałkiewicz, M. Hodorowicz, K. Gałczyńska, B. Cieślak, P. Kowalczyk; 2021; 22; 4847;

IF = 4.556 MEiN 140

[H7] JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY; Thermal behavior of manganese(II) complexes with pyridine-2,3-dicarboxylic acid; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, M. Zienkiewicz, M. Hodorowicz, P. Rogala, B. Barszcz; 2012; 110; 1367-1376;

IF = 1.982 MNiSW 25

[H8] JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE; Synthesis, crystal structure and cytotoxic activity of ruthenium(II) piano-stool complex with N,N-chelating ligand; P. Rogala; **A. Jabłońska-Wawrzycka**, K. Kazimierzczuk, A. Borek, A. Błażejczyk, J. Wietrzyk, B. Barszcz; 2016; 1126; 74-82;

IF = 1.753 MNiSW 20

[H9] DALTON TRANSACTIONS; Ruthenium complexes in different oxidation states: synthesis, crystal structure, spectra and redox properties; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, S. Michałkiewicz, M. Hodorowicz, B. Barszcz; 2013; 42; 6092-6101;

IF = 4.097 MNiSW 40

[H10] INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES Ruthenium Complexes with 2-Pyridin-2-yl-1H-benzimidazole as Potential Antimicrobial Agents: Correlation Between Chemical Properties and Anti-biofilm Effects; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, G. Czerwonka, K. Gałczyńska, M. Drabik, M. Dańczuk; 2021; 22; 10113;

IF = 4.556 MEiN 140

[H11] CHEMISTRY&BIODIVERSITY; Synthesis, physicochemical characterisation and antimicrobial evaluation of ruthenium complexes with heteroaromatic carboxylic acids; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, G. Czerwonka, S. Michałkiewicz, M. Hodorowicz, B. Barszcz; 2019; 16; e1900403;

IF = 2.039 MNiSW 70

[H12] MOLECULES; Ruthenium(IV) complexes as potential inhibitors of bacterial biofilm formation; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala, G. Czerwonka, S. Michałkiewicz, M. Hodorowicz, P. Kowalczyk; 2020; 25; 4938;

IF = 3.267 MNiSW 100

[H13] BIOFOULING; A benzimidazole-based ruthenium(IV) complex inhibits *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by interacting with siderophores, and the cell envelope, and inducing oxidative stress; G. Czerwonka, D. Gmiter, A. Guzy, P. Rogala, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, A. Borkowski, T. Cłapa, D. Narożna, P. Kowalczyk, M. Syczewski, M. Drabik, M. Dańczuk, W. Kaca; 2019; 35; 59-74;

IF = 2.351 MNiSW 70

[H14] PATENT RP **PL 228177**; Nowy chlorkowy związek koordynacyjny rutenu(IV) i sposób wytwarzania jego krystalicznej postaci; **A. Jabłońska-Wawrzycka**, P. Rogala; 2018;

MNiSW 30

[H15] MOLECULES; Synthesis, characterization and biological investigations of half-sandwich ruthenium(II) complexes containing benzimidazole moiety; P. Rogala, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, G. Czerwonka, K. Kazimierczuk, K. Gałczyńska, S. Michałkiewicz, J. Kalinowska-Tłuścik, M. Karpiel, K. D. Klika; 2023; 28; 40.

IF = 4.927 MEiN 140

II. INFORMACJA O AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ

1. Wykaz opublikowanych monografii naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.1).
2. Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych, obejmujących okres po doktoracie

[M1] WIADOMOŚCI CHEMICZNE, Wybrane problemy chemii koordynacyjnej heterocyklicznych alkoholi i aldehydów B. Barszcz, **A. Jabłońska - Wawrzycka**; [W:] Chemia koordynacyjna w Polsce; Ziółkowski J. (red.), Firma Wydawnicza K2; Wrocław; 2008; cz. I; 55-79.

3. Informacja o członkostwie w redakcjach naukowych monografii.
4. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.2).

Publikacje przed doktoratem

1. TRANSITION METAL CHEMISTRY; Ligation of alkoxyethylimidazoles towards cadmium(II) and zinc(II). X-ray, spectroscopic, thermal and potentiometric investigation; B. Barszcz, T. Głowiak, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, 2005; 30; 221-228;

IF = 0.904

2. JOURNAL OF COORDINATION CHEMISTRY; Synthesis, X-ray structure and spectroscopic investigation of an eight-coordinate cadmium(II) complex; B. Barszcz, S. Hodorowicz, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, K. Stadnicka; 2005; 58; 203-208;

IF = 1.057

3. INORGANIC CHEMISTRY COMMUNICATIONS; The synthesis and structural characterization of novel zinc and cadmium complexes of chelating alcohol; B. Barszcz, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, K. Stadnicka, S. A. Hodorowicz; 2005; 8; 951-954;

IF = 1.956

4. POLYHEDRON; A comparison of the coordination geometries of some 4-methylimidazole-5-carbaldehyde complexes with Zn(II), Cd(II) and Co(II) ions in the solid state and aqueous solution; B. Barszcz, S. A. Hodorowicz, K. Stadnicka, **A. Jabłońska-Wawrzycka**; 2005; 24; 627-637.

IF = 2.058

Publikacje po doktoracie

[P1] POLYHEDRON; Coordination chemistry of 2-hydroxymethylbenzimidazole complexes with copper(II) and cadmium(II) ions: Similarities and differences; B. Barszcz, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, K. Stadnicka, J. Jezińska; 2008; 27; 3500-3508;

IF = 1.801 MNiSW 24

[P2] JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY; Similarities and differences of thermal behaviour of 2-hydroxymethylbenzimidazole complexes with Zn(II) and Cd(II) ions. Spectral properties and crystal structure; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, B. Barszcz, K. Stadnicka; 2010; 101; 463-469;

IF = 1.752 MNiSW 27

[P3] POLYHEDRON; Comparative study on Cd(II) and Ca(II) model complexes with pyridine-2,3-dicarboxylic acid. Synthesis, crystal structure and spectroscopic investigation; B. Barszcz, M. Hodorowicz, **A. Jabłońska -Wawrzycka**, J. Masternak, W. Nitek, K. Stadnicka; 2010; 29; 1191-1200;

IF = 2.033 MNiSW 32

[P4] APARATURA BADAWCZA I DYDAKTYCZNA; Zastosowanie analizy termicznej do badania związków koordynacyjnych; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, M. Zienkiewicz, B. Barszcz; 2011; 16; 99-105;

MNiSW 6 (LISTA B)

[P5] JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY; Cadmium(II) and calcium(II) complexes with N,O-bidentate ligands derived from pyrazinecarboxylic acid. Thermal data and crystal structure correlation.; B. Barszcz, J. Masternak, M. Hodorowicz, **A. Jabłońska-Wawrzycka**; 2012; 108; 971-979;

IF = 1.982 MNiSW 25

[P6] JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE; Novel eight-coordinated Cd(II) complexes with two homologous pyridine alcohols. Crystal structure, spectroscopic and thermal properties.; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, K. Stadnicka, J. Masternak, M. Zienkiewicz; 2012; 1012; 97-104;

IF = 1.404 MNiSW 20

[P7] INORGANICA CHIMICA ACTA; Synthesis, crystal structure and NMR investigation of novel Ca(II) complexes with heterocyclic alcohol, aldehyde and carboxylate ligands. Evaluation of Ca(II) and Cd(II) analogues for anticancer activity; B. Barszcz, J. Masternak, M. Hodorowicz, E. Matczak-Jon, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, K. Stadnicka, M. Zienkiewicz; K. Królewska, J. Kaźmierczak-Barańska; 2013; 399; 85-94;

IF = 2.041 MNiSW 25

[P8] ARCHIVES OF MICROBIOLOGY; Morphological changes in *Proteus mirabilis* O18 biofilm under the influence of a urease inhibitor and a homoserine lactone derivative; G. Czerwonka, M. Arabski, S. Wąsik, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, P. Rogala, W. Kaca; 2014; 196; 169-177;

IF = 1.667 MNiSW 20

[P9] JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE; Zinc(II) complexes with heterocyclic ether, acid and amide. Crystal structure, spectral, thermal and antibacterial activity studies; **A. Jabłońska-Wawrzycka**✉, P. Rogala; G. Czerwonka, M. Hodorowicz, K. Stadnicka; 2016; 1105; 357-369;

IF = 1.753 MNiSW 20

5. Wykaz osiągnięć projektowych, konstrukcyjnych, technologicznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).
6. Wykaz publicznych realizacji dzieł artystycznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).
7. Informacja o wystąpieniach na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych lub artystycznych, z wyszczególnieniem przedstawionych wykładów na zaproszenie i wykładów plenarnych.

1. Jabłońska-Wawrzycka A., Barszcz B., Stadnicka K., Hodorowicz M.
Comparison of the coordination geometries of some model complexes with Cd(II), Ca(II) and Cu(II) ions for understanding the ability of the cadmium ion to mimic the others, 13th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, Wiedeń; Austria; 15–20.07.2007; P 247, s. 132;
2. Jabłońska-Wawrzycka A., Barszcz B., Stadnicka K., Nitek W.
Comparison of Cd(II) and Ca(II) coordination properties towards N, O-donor ligands, 2nd European Conference on Chemistry for Life Sciences, Wrocław; 4–8.09.2007; P-84, s. 198;

3. Jabłońska – Wawrzycka A., Kruszczyk M.
Synthesis and physical-chemical properties of new, eight-coordinated complexes of cadmium(II) with chelating ligands, 50 Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Toruń; 9–12.09.2007; S2-PS2-51, s. 115;
4. Jabłońska – Wawrzycka A., Nitek W., Barszcz B., Hodorowicz M., Hodorowicz S.
Crystal structures of novel 3-D coordination compounds $[\text{CdL}(\text{H}_2\text{O})_3]_n$ and $[\text{CdL}_3]_2 [\text{Cd}(\text{H}_2\text{O})_6]$ (L=pyridine-2,3-dicarboxylate), 49th Polish Crystallographic Meeting, Wrocław; 28–30.09.2007; s. 70;
5. Jabłońska-Wawrzycka A., Barszcz B., Stadnicka K., Jezierska J.
Coordination chemistry of model copper and cadmium complexes with 2-hydroxymethylbenzimidazole: similarities and differences, 38th International Conference on Coordination Chemistry, Jerozolima; Izrael; 20–25.07.2008;
6. Jabłońska-Wawrzycka A., Barszcz B., Stadnicka K., Hodorowicz M.
Synthesis and physical properties of the new Ca(II) and Cd(II) model complexes with N, O-chelating ligands in the light of investigations of osteoporosis problems, 4th Central European Conference Chemistry towards Biology, Dobogókő; Węgry; 8–11.09.2008; s. 90;
7. Jabłońska-Wawrzycka A., Barszcz B., Masternak J., Stadnicka K., Hodorowicz M.
Synthesis and structural characterization of molecular calcium(II) and cadmium(II) compounds constructed from N, O-donor ligand, XVIth Winter School on Coordination Chemistry, Karpacz; 8–12.12.2008; s. 71;
8. Jabłońska-Wawrzycka A., Barszcz B., Stadnicka K., Jezierska J.
Coordination chemistry of model copper and cadmium complexes with 2-hydroxymethylbenzimidazole: similarities and differences, 38th International Conference on Coordination Chemistry, Jerusalem; Israel; 20–25.07.2008;
9. Jabłońska-Wawrzycka A., Barszcz B., Stadnicka K., Surga W.
A comparison of thermal behavior of 2-hydroxymethylbenzimidazole complexes with Cd(II) and Zn(II) ions and spectral properties and crystal structure, 10th Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, Zakopane; 30.08–3.09.2009; s. 45;
10. Jabłońska-Wawrzycka A., Parszewska K.
The novel zinc(II) complexes with N- and N, O-donor ligands. Synthesis, X-ray and thermal studies, 52 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Łódź; 12–16.09.2009; PC-04-34;
11. Jabłońska-Wawrzycka A., Zienkiewicz M.
Synthesis, properties and crystal structure of new manganese(II) complexes with heterocyclic aldehydes and alcohols, 52 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Łódź; 12–16.09.2009; PC-04-33;
12. Jabłońska-Wawrzycka A., Zienkiewicz M., Stadnicka K.

- Two novel six-coordinate ($\text{MnN}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$) and eight-coordinate (MnN_2O_6) complexes with N, O-donor heterocyclic alcohol; 12th JCF-Fruhjahrssymposium, Göttingen; Niemcy; 17–20.03.2010;
13. Jabłońska-Wawrzycka A., Zienkiewicz M., Stadnicka K.
Badania procesów dekompozycji związków koordynacyjnych Mn(II) z heterocyklicznymi alkoholami i aldehydami; VI Szkoła Analizy Termicznej SAT'2010, Zakopane; 25–28.04.2010;
14. Jabłońska-Wawrzycka A., Jezierska J., Stadnicka K., Rogala P.
Coordination chemistry of manganese(II) complexes with chelating alcohol. Synthesis, structural characterization and magnetic properties; 10th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EUROBIC10), Saloniki; Grecja; 22–26.06.2010;
15. Masternak J., Hodorowicz M., Jabłońska-Wawrzycka A., Nitek W., Barszcz B.
Synthesis, spectroscopic and structural characterization of new calcium and cadmium complexes with N,O-donor bioligands: studies on possible interaction between Ca^{2+} and Cd^{2+} ions; 10th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EUROBIC10), Saloniki; Grecja; 22–26.06.2010;
16. Jabłońska-Wawrzycka A., Zienkiewicz M., Hodorowicz M., Nitek W., Jezierska J., Ożarowski A.
Synthesis, properties and crystal structure of two novel Mn(II) complexes with pyridine-2,3-dicarboxylic acid; XI International Symposium on Inorganic Biochemistry, Challenge for all Generations, Kudowa-Zdrój; 4–8.09.2010;
17. Jabłońska – Wawrzycka A., Zienkiewicz M., Hodorowicz M., Barszcz B., Rogala P.
Thermal behaviour of Mn(II) complexes with pyridine-2,3-dicarboxylic acid. Correlation between obtained data and crystal structure, Zamość; 26–30.06.2011; P-44, s. 91;
18. Barszcz B., Masternak J., Hodorowicz M., Jabłońska – Wawrzycka A.
Cadmium(II), copper(II) and calcium(II) complexes with N,O-bidentate ligands derived from pyrazinecarboxylic acid. Thermal and crystal structure correlation, Zamość; 26–30.06.2011; P-45, s. 92;
19. Jabłońska – Wawrzycka A., Zienkiewicz M., Hodorowicz M., Piaskowska A., Barszcz B. Influence of The Type of Syntheses on The Structures of Mn(II) Complexes with Pyridine-2,3-dicarboxylic Acid; Polish School of Crystallography, Chemical crystallography of the XXI-st century; Gierłoż; 5–11.09.2011;
20. Jabłońska – Wawrzycka A., Zienkiewicz M., Barszcz B.
5(4)-karbaldehydo-4(5)-metyloimidazol jako niezwykle ligand N,O-donorowy w reakcji koordynacji z jonami Mn^{2+} ; 54 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego; Lublin; 18–22.09.2011; S01-P57;
21. Jabłońska – Wawrzycka A., Zienkiewicz M., Hodorowicz M., Barszcz B.
Comparison of crystal structure and thermal properties Co(II), Mn(II) and Cd(II) complexes with 4-methyl-5-5carbaldehydeimidazole; 10th International Seminar

on Thermal Analysis and Calorimetry to the memory of Prof. St. Bretsznajder; Politechnika Warszawska, Płock; 28–30.09.2011; s. 247;

22. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Kompleksy rutenu na różnych stopniach utlenienia. Synteza, charakterystyka strukturalna i elektrochemiczna; I Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej; Kraków; 06.12.2012;

23. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Structural, spectral and electrochemical characterization of ruthenium complexes in +III and +IV oxidation states; X International Congress of Young Chemists, YoungChem 2012; Gdańsk; 10.10.2012;

24. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Ruthenium complexes in different oxidation states. Synthesis, crystal structure, spectra and magnetic characterization; The International Symposium on Metal Complexes; Lizbona; Portugalia; 18.06.2012;

25. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Calcium complexes with selected N,O-donor ligands. Synthesis, spectral and structural characterization.; Jung Chemiker Forum - Frühjahrssymposium; Rostock; Niemcy; 18.03.2012;

26. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Comparison of crystal structure of Ca(II) complexes with heterocyclic alcohol, aldehyde and carboxylate ligands and their cadmium analogues; The International Symposia on Metal Complexes; Lizbona; Portugalia; 18.06.2012;

27. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Influence of central ions on thermal properties of Ca(II), Mn(II) and Cd(II) complexes with 2-hydroxymethylpyridine.; 11th Conference on Calorimetry and Thermal Analysis (CCTA 11); Zakopane; 09.09.2012;

28. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Synthesis, structural and physico-chemical characterization of ruthenium complexes in different oxidation states; XVIII International Winter School on Coordination Chemistry; Karpacz; 03.12.2012;

29. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Solid-state studies of manganese(II) complexes with chelating alcohol and aldehyde. Crystal structure, spectroscopic, magnetic and thermal behaviors; The International Symposium on Metal Complexes; Lizbona; Portugalia; 18.06.2012;

30. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Mn(II) complexes with pyridine derivatives. Influence of different coordinated ions on thermal behavior of compounds; 11th Conference on Calorimetry and Thermal Analysis (CCTA 11); Zakopane; 09.09.2012;

31. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Structural, spectroscopic and reactivity model for the manganese catalase; XVIII International Winter School on Coordination Chemistry; Karpacz; 03.12.2012;

32. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Synthesis, structural characterization and biological studies of ruthenium complexes with 2-hydroxymethylbenzimidazole; XV National Academic Seminar of Biotechnology Students & V International Conference of Biotechnology Students; Wrocław; 23.11.2013;

33. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Ruthenium complexes with 2-(2'-pyridyl)benzimidazole. Correlation between spectroscopic data and crystal structure; XII International Conference On Molecular Spectroscopy; Białka Tatrzańska; 09.09.2013;

34. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Crystal structure and spectroscopic characterisation of manganese(II)-based complexes with heteroaromatic ligands as SCN^- as counter-ion; XII International Conference On Molecular Spectroscopy; Białka Tatrzańska; 09.09.2013;

35. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Crystal structures and physical properties of three copper-based complexes with N,O- or N,O,N-chelating ligands and SiF_6^- , ClO_4^- as counterions; XXIV International Conference On Coordination And Bioinorganic Chemistry; Smolenice; Słowacja; 04.06.2013;

36. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Coordination modes of the quinolinic acid in 2D Ca(II), Mn(II) and 3D Pb(II) polymeric complexes; XXIV International Conference On Coordination And Bioinorganic Chemistry; Smolenice; Słowacja; 04.06.2013;

37. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Mn(II) complexes with N,o-donor ligand as potential mimicks of catalase. Crystal structure and physical characterisation; XXIV International Conference On Coordination And Bioinorganic Chemistry; Smolenice; Słowacja; 04.06.2013;

38. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Kompleksy Mn(II) z ligandami N,N,N-donorowymi jako potencjalne mimetyki katalazy manganowej; 31 Wiosenny Zjazd Sekcji Studenckiej PTChem; Zawoja; 11.04.2014;

39. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Związki koordynacyjne manganu(II) z N,O-donorowymi alkoholami heteroaromatycznymi jako małowcząsteczkowe modele katalazy manganowej; II Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej; Wrocław; 08.09.2014;

40. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Physicochemical characterization of low-weight models of manganese catalase. Novel in situ methodology to perceive disproportionation of aqueous H_2O_2 ; XIXth International Winter School on Coordination Chemistry; Karpacz; 04.12.2014;

41. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Structural characterisation, spectral and redox studies of novel ruthenium(IV) complex. Potential biological activity.; International Symposium on Metal Complexes 2014 (ISMEC2014); Pavia; Włochy; 10.06.2014;

42. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Polynuclear, dinuclear and mononuclear manganese(II) complexes with pyridine alcohols as an effective catalysts for H₂O₂ disproportionation in water; International Symposium on Metal Complexes 2014 (ISMEC2014); Pavia; Włochy; 10.06.2014;

43. Jabłońska – Wawrzycka A.,

DNA binding assays of novel high-valent ruthenium complexes. Crystal structure, spectral and electrochemical studies; International Symposium on Metal Complexes 2014 (ISMEC2014); Pavia; Włochy; 10.06.2014;

44. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Anti-biofilm activity of high-valent ruthenium complexes against *Pseudomonas aeruginosa* strains; 6th International Weigl Conference on Microbiology; Gdańsk; 10.07.2015;

45. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Ruthenium(III) complex containing organic ligand transformed in situ. Synthesis, structural and spectral characterization; XIIIth International Conference on Molecular Spectroscopy; Wrocław; 11.09.2015;

46. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Impact of high-valent ruthenium complexes on bacterial DNA; "Biologia molekularna w diagnostyce chorób zakaźnych i biotechnologii" "DiagMol 2015"; Warszawa; 28.11.2015;

47. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Mononuclear arene ruthenium complex containing 2-(2'-pyridyl)benzimidazole as chelating ligand. Synthesis, crystal structure and spectral properties; XIIIth International Conference on Molecular Spectroscopy; Wrocław; 11.06.2015;

48. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Novel arene ruthenium(ii) complex: synthesis, structural, spectroscopic, electrochemical studies and evaluation as anticancer agent; 13th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EuroBIC 13); Budapeszt; Węgry; 29.08.2016;

49. Jabłońska – Wawrzycka A.,

Studies on effect of ruthenium complexes in different oxidation states on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation process; 17th Conference "Molecular biology in diagnostics of infectious diseases and biotechnology" DiagMol 2016; Warszawa; 05.11.2016;

50. Jabłońska – Wawrzycka A., Rogala P.,

Aktywność przeciwbiofilmowa kompleksu Ru(IV) z pochodną bezimidazolową wobec *Pseudomonas aeruginosa* PAO1; IV Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP; Lublin; 03.12.2017;

51. Jabłońska – Wawrzycka A., Rogala P., Czerwonka G., Michałkiewicz S., Hodorowicz M.

Tuning anti-biofilm activity of Mn(II) complexes: linking biological effectiveness with structural effects and redox potential; 44th International Conference on Coordination Chemistry; Rimini; Włochy; 28.08–02.09.2022.

8. Informacja o udziale w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji.
9. Informacja o uczestnictwie w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów.
10. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach.

Polskie Towarzystwo Chemiczne, członek zwyczajny

11. Informacja o odbytych stażach w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru.

POKL.04.0101-00-077/10; PROGRES współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki na lata 2007-2013; Europejski Fundusz Społeczny; Program Operacyjny Kapitał Ludzki na lata 2007-2013; 18.06.2014–18.07.2014; Universidade de Lisboa, Instituto Superior Tecnico, Portugalia; Grupa badawcza Pani Prof. Amelii Santos i Pani Prof. Sylvii Chaves,

CRUiP UJ 75, Nr 247/2022-07-11; Agnieszka Jabłońska-Wawrzycka; 12.07.2022–12.09.2022; Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Wydział Chemii, Zakład Krystalochemii i Krystalofizyki; Zespół Badawczy Pani Dr hab. Prof. UJ Justyny Kalinowskiej-Tłuścik

12. Członkostwo w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach (np. redaktora naczelnego, przewodniczącego rady naukowej, itp.).
13. Informacja o recenzowanych pracach naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych.

Regularnie recenzuję prace badawcze w *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* (IF=4.626), *Journal of Molecular Structure* (IF=3.196), *Arabian Journal of Chemistry* (IF=5.165) i *Chemical Papers* (IF=2.097). Poniżej zestawiam zakres tematyczny zrealizowanych recenzji.

1. Bivalent manganese and copper complexes with N-S donor ligand: spectral, biological and thermal investigation JTAC-D-12-00343R1; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
2. Spatial structure of cyclosporin A and insight into its flexibility RF2012_2341; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
3. Structure of six anhydrous molecular salts assembled from noncovalent associations between carboxylic acids and bis-N-imidazoles RF2012_1795; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;

4. Synthesis, thermal, spectral and biological properties of zinc(II) 4-hydroxybenzoate complexes; JTAC-D-13-00609, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
5. Thermoanalytical studies of vitamin B1 and B2; JTAC-D-14-00961; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
6. A joint experimental and theoretical study on the electronic structure and photoluminescence properties of $\text{Al}_2(\text{WO}_4)_3$ powders; RF2014_4364; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
7. Comparison of conventional and microwave-assisted synthesis and characterization of ruthenium (III) and copper (II) complexes with dicarboxylic acid moieties; ARABJC-D-13-02085; *Arabian Journal of Chemistry*, Elsevier;
8. Thermal, spectral, magnetic and biologic characterization of new Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a hexaazamacrocyclic ligand bearing ketopyridine moieties; JTAC-D-13-01335; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
9. Synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial studies of a macrocycle ligand derived from pyridinedicarboxylate, and its Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes; JTAC-D-14-00010; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
10. Antibacterial activity of 2-(1h-benzo[d]imidazol-2-ylimino)-5-arylidene-thiazolidin-4-ones, 1-(1h-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-alkyl-3-aryl-1,3,5-triazinane-2-thiones and 3-(1h-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-aryl-1,3,5-oxadiazinane-4-thiones; *Pharmaceutical Sciences*, Research Reviews Publishing House;
11. Thermal behavior of some novel biologically active complexes with a triazolopyrimidine pharmacophore; JTAC-D-15-01431; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
12. 4-(t-Butyl)-N'-(triphenylphosphoranylidene) benzohydrazide associated pentacoordinate siliconium-ion salts: synthesis and thermal investigations; JTAC-D-14-01304; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
13. Synthesis and bio-spectral studies of the Mn(II) complex of 2'-hydroxy-4'-methoxyacetophenoneoxime (HMAOX); ARABJC-D-13-00984; *Arabian Journal of Chemistry*, Elsevier;
14. Synthesis, crystal structures and anionic effect on the formation of Cd(II) complexes of 4'-(4-methylphenyl)-2,2':6',2''-terpyridine ligand; ARABJC-D-13-00366; *Arabian Journal of Chemistry*, Elsevier;
15. Unexpected decarboxamidation of 2-arylsulfonyl Weinreb amides by Grignard reagents: synthesis of 2-disubstituted arylsulfones; RINT-D-16-01226; *Research on Chemical Intermediates*, Springer;
16. Antifungal very long chain alkane derivatives from plants of North East India; MOLSTRUC-D-16-02221; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;

17. Synthesis, characterization, thermal degradation and X-ray studies on bis(hydrazoneglyoxylato)diaqua metal(II) complexes: a typical one step aqueous condensation and complexation reaction; JTAC-D-15-01596; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
18. Fungicide compound 2, 3-dichloronaphthalene-1, 4-dione: combined vibrational spectroscopic investigations using DFT approach with experimental analysis and molecular docking scrutiny and *in-vitro* assay; MOLSTRUC-D-17-01764; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
19. Synthesis and characterization of diazine-ring containing hydrazones and their Zn(II) complexes; JTAC-D-17-00961; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer;
20. Isolation, characterization and antifungal activity of very long chain alkane derivatives from *Cinnamomum obtusifolium*, *Elaeocarpus lanceifolius* and *Baccaurea sapida*; MOLSTRUC-D-16-02221R1; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
21. Structures of four organic acid-base adducts from 4-aminoantipyrine, 3,5-dinitrobenzoic acid, anthranilic acid, 5-nitrosalicylic acid, and 1, 5-naphthalenedisulfonic Acid; MOLSTRUC-D-18-03322R1; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
22. Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of novel 2-([1,3]thiazolo[3,2-a]benzimidazol-2-yl) hydrazinecarbothioamides: synthesis, structural characterization and biological studies, MOLSTRUC-D-18-00614; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
23. Synthesis, thermal stability, vibrational spectra and conformational studies of novel dicationic meta-xylyl linked bis-1-methylimidazolium ionic liquids, MOLSTRUC-D-19-00114; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
24. Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, NMR and UV-Vis), ELF, LOL, NBO and Fukui function investigations on (5-Bromo-benzofuran-3-yl)-acetic acid hydrazide (5BBAH): experimental and theoretical approach, MOLSTRUC-D-19-01544; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
25. Design, molecular docking, synthesis and antimicrobial activity of (E)-n-((2-morpholinoquinolin-3-yl)methylene)aniline derivatives, MOLSTRUC-D-19-01184R; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
26. Design, molecular docking, synthesis and antimicrobial activity of (E)-n-((2-morpholinoquinolin-3-yl)methylene)aniline derivatives, MOLSTRUC-D-19-01184R1; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
27. Design, molecular docking, synthesis and antimicrobial activity of (E)-n-((2-morpholinoquinolin-3-yl)methylene)aniline derivatives, MOLSTRUC-D-19-01184R2; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
28. Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of a one-dimensional supramolecule constructed from dinuclear copper(II) complex, MOLSTRUC-D-19-02355; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;

29. Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of a one-dimensional supramolecule constructed from dinuclear copper(II) complex, MOLSTRUC-D-19-02355R1; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
 30. Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of a one-dimensional supramolecule constructed from dinuclear copper(II) complex, MOLSTRUC-D-19-02355R2; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
 31. Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of a one-dimensional supramolecule constructed from dinuclear copper(II) complex, MOLSTRUC-D-19-02355R4; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
 32. Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of a one-dimensional supramolecule constructed from dinuclear copper(II) complex, MOLSTRUC-D-19-02355R5; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
 33. Comparative structural description of five arene ruthenium(II) complexes with N,N- bidentate Schiff base ligands and related complexes from literature, MOLSTRUC-D-20-01043; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
 34. Experimental and theoretical corroboration of antimicrobial and anticancer activities of two pseudohalides induced structurally diverse Cd (II)-Salen complexes, MOLSTRUC-D-20-03332; *Journal of Molecular Structure*, Elsevier;
 35. Copper (II) complexes based bis(pyrazolyl)borate derivatives as efficient anticancer agents: Synthesis, characterization, X-ray structure, cytotoxicity, molecular docking and QSAR studies, CHPA-D-22-00025R1; *Chemical Papers*, Springer;
 36. Copper (II) complexes based bis(pyrazolyl)borate derivatives as efficient anticancer agents: Synthesis, characterization, X-ray structure, cytotoxicity, molecular docking and QSAR studies, CHPA-D-22-00025R2; *Chemical Papers*, Springer;
 37. Novel amide derivatives containing a pyridine moiety: design, synthesis as potential fungicides, CHPA-D-22-02191R1; *Chemical Papers*, Springer.
14. Informacja o uczestnictwie w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych.
 15. Informacja o udziale w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż określone w pkt. II.9.

084/S Synteza właściwości fizykochemiczne i strukturalne połączeń o potencjalnym znaczeniu praktycznym i cechach aktywności biologicznej; 2007–2011;

176/W/2007 (Kierownik) Rola jonów kadmu w układach biologicznych w oparciu o badania kompleksów modelowych; 2007 – 2011; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

612452; (członek zespołu) Synteza właściwości fizykochemiczne i strukturalne połączeń o potencjalnym znaczeniu praktycznym i cechach aktywności biologicznej; 02.01.2012–31.12.2013; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

612024; (kierownik) Badania nad procesami koordynacji jonów metali przejściowych z ligandami N- i N,O-donorowymi w świetle zastosowań w medycynie, biochemii i biotechnologii; 02.01.2012–31.12.2012; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

612415; (członek zespołu) Synteza i badania połączeń koordynacyjnych z udziałem wybranych jonów metali mających znaczenie w chemii, biologii i medycynie; 01.2014–12.2018; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

666 038 Synteza, charakterystyka fizykochemiczna i strukturalna oraz badania aktywności biologicznej połączeń koordynacyjnych wybranych metali przejściowych; 04.2019 – 04.2020; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego;

SMGR.RN. .20.262.656; (kierownik) Synteza kompleksów wybranych jonów metali przejściowych, ich charakterystyka fizykochemiczna i możliwości zastosowań; 04.2020–04.2021; grant wewnętrzny UJK;

SUPB.RN. .21.171; Poszukiwanie nowych kompleksów metali przejściowych wykazujących aktywność mikrobiologiczną lub przeciwnowotworową; 01.06.2021–31.12.2022; grant wewnętrzny UJK.

16. Informacja o uczestnictwie w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny.

III. INFORMACJA O WSPÓŁPRACY Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

1. Wykaz dorobku technologicznego.
2. Informacja o współpracy z sektorem gospodarczym.
3. Uzyskane prawa własności przemysłowej, w tym uzyskane patenty, krajowe lub międzynarodowe.

PATENT RP **PL 228177**; Nowy chlorkowy związek koordynacyjny rutenu(IV) i sposób wytwarzania jego krystalicznej postaci; **A. Jabłońska-Wawrzycka**, P. Rogala; 2018;

PATENT RP **PL 228178**; Wykorzystanie nowych kompleksów Ru(IV) i Ru(VI) jako inhibitorów procesu tworzenia się biofilmu bakteryjnego; G. Czerwonka W. Kaca, **A. Jabłońska-Wawrzycka**, P. Rogala; 2018.

4. Informacja o wdrożonych technologiach.
5. Informacja o wykonanych ekspertyzach lub innych opracowaniach wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców.
6. Informacja o udziale w zespołach eksperckich lub konkursowych.
7. Informacja o projektach artystycznych realizowanych ze środowiskami pozaartystycznymi.

IV. INFORMACJE NAUKOMETRYCZNE

Mój ilościowy dorobek naukowy w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk chemicznych obejmuje:

- Całkowita liczba publikacji: **28** (po doktoracie **24**)
- Publikacje w bazie *Journal Citation Reports* (JCR): **26** (po doktoracie **22**)
- Sumaryczny *Impact Factor*: **69.914** (po doktoracie 55.481[H] i 14.433 [P])
- Liczba cytowań bez autocytowań: **281** (z dnia 08.02.2023 według *Web of Science*)
- Liczba cytowań wraz z autocytowaniami: **342** (z dnia 08.02.2023 według *Web of Science*)
- Indeks Hirscha *h*:**12** (z dnia 08.02.2023 według *Web of Science*)
- Punkty na podstawie listy MNiSW: **1129** (publikacje po doktoracie)
- Patenty: 2; **60** pkt MNiSW

Agnieszka Jatorńska - Wawrzyńska
.....
(podpis wnioskodawcy)