

Poznań, 29 marca 2015 r.

## **Recenzja dorobku oraz osiągnięć naukowych dr Magdaleny Małeckiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego**

### **1. Sylwetka dr Magdaleny Małeckiej**

Dr Magdalena Małecka ukończyła studia chemiczne w 1987 r. na Wydziale Matematyczno-Fizyczno-Chemicznym Uniwersytetu Łódzkiego, gdzie przez następnie przez 10 lat zatrudniona była na etacie naukowo-technicznym. W roku 1997 przeszła na stanowisko asystenta a po obronie pracy doktorskiej w 1999 r. awansowała na stanowisko adiunkta w Katedrze Krystalografii i Krystalochemii i to stanowisko zajmuje do dzisiaj. Praca doktorska pani Magdaleny Małeckiej dotyczyła struktury kryształów kompleksów chlorku miedzi(II) z fenyłowymi pochodnymi pirazolu. Promotorem jej rozprawy był prof. Mieczysław Grabowski. Kariera naukowa dr Małeckiej jest nierozzerwalnie związana z Uniwersytetem Łódzkim, jednakże po doktoracie odbyła ona kilka staży naukowych, które trwały od dwóch do czterech miesięcy. Był wśród nich staż krajowy w Zakładzie Krystalografii UAM w Poznaniu oraz staże zagraniczne w dwóch uznanych niemieckich laboratoriach krystalograficznych, u prof. Wenera Massy w Marburgu oraz u prof. Sandera van Smaalena w Bayreuth.

### **2. Dorobek naukowy**

Zgodnie z dostarczonymi materiałami całkowity dorobek publikacyjny dr Małeckiej składa się 55 publikacji w czasopismach z listy filadelfijskiej o sumarycznym czynniku wpływu (IF) podanym dla 2013 r. równym 72,884, jednego artykułu w Wiadomościach Chemicznych i jednego artykułu z okresu przed doktoratem w Acta Universitatis Lodzianis. Ogromna większość prac (54) ukazała się po doktoracie i 12 z nich Habilitantka wskazuje jako swoje osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym. Pozostałe 43 prace opublikowane zostały w takich czasopismach jak Cryst. Growth Des. (1), Bioorg. Med. Chem. Lett. (2), J. Chem. Cryst. (1), J. Organomet. Chem. (1), Acta Cryst. B (1), Acta Cryst. C (9), Acta Cryst. E (13), J. Mol. Struct. (2), Eur. J. Inorg. Chem. (1), Arkivoc (1), Inorg. Chem. (1), Structural Chem. (2), Inorg. Chim. Acta (1), Tetrahedron (2), J. Phys. Org. Chem. (1), J. Phys. Chem. A (1), Pol. J. Chem. (1). Prace w Acta Cryst. E, zaliczone przez Habilitantkę do raportów strukturalnych, były publikowane w tym czasopiśmie w okresie, gdy znajdowało się ono jeszcze na liście filadelfijskiej. Wielka szkoda, że w dostarczonych materiałach omówienie tego obszernego dorobku, poza wskazanym osiągnięciem, jest bardzo skromne. Dodam jeszcze, że wszystkie prace dr Małeckiej cytowane były 331 razy (bez autocytowań), a indeks Hirscha dla jej prac wynosi obecnie 12.

Wiele prac dr Małeckiej to wynik szeroko zakrojonej współpracy z grupami badawczymi ulokowanymi na wydziałach farmaceutycznych uczelni medycznych w Polsce. Szczególnie owocna była współpraca z prof. Elżbietą Budzisz, prof. Justynem Ochockim, prof. Krzysztofem Kostką i prof. Aleksandrem Kufelnickim z Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a w ostatnim okresie z dr Bogumiłą Kupcewicz z Collegium Medicum w Bydgoszczy. Habilitantka ma w swoim dorobku również wystąpienia na konferencjach krajowych i zagranicznych oraz seminaria na uczelniach polskich i zagranicznych. Dr Małeczka była wykonawcą w jednym grantie KBN, trzykrotnie otrzymała grant na pomiary badawcze w Hasylab/DESY w Hamburgu oraz kierowała grantem przydzielonym jej przez Uniwersytet Łódzki.

*W mojej opinii aktywność naukowa oraz całkowity dorobek naukowy dr Magdaleny Małeckiej uzyskany po doktoracie spełniają wymagania stawiane habilitantom i uzasadniają wystąpienie o nadanie stopnia doktora habilitowanego.*

### **3. Cykl prac 'Strukturalne i elektronowe aspekty oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych w związkach organicznych o potencjalnych właściwościach biologicznych'**

#### **3.1. Strona formalna**

Podstawę wniosku o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego stanowi zbliżony tematycznie cykl 12 prac, w których obiektami były pochodne chromonu (w literaturze polskiej częściej jest używana nazwa 'kromon') i benz[1,2]oksafosfinianu, lub związki modelowe dla tych połączeń chemicznych. Badane związki zostały otrzymane na Wydziale Farmacji Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego w ramach prac prowadzonych przez prof. dr hab. Elżbietę Budzisz nad nowymi związkami o aktywności przeciwnowotworowej. Dr Magdalena Małeczka była początkowo zaangażowana w badania struktury kryształów tych związków metodami rentgenowskiej analizy strukturalnej, jednak pojawiający się w tych badaniach aspekt tautomerii oraz motyw wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego wspomaganego rezonansem skłonił ją do poszerzenia badań o obliczenia kwantowo-chemiczne oraz eksperymentalne wyznaczenie rozkładu gęstości elektronowej w kryształach. Przedstawiany cykl 12 prac, który ukazał się w latach 2001-2014 poprzedzony został 19-stronicowym komentarzem. Wszystkie prace ukazały się w czasopiśmie specjalistycznych z listy filadelfijskiej, a mianowicie w Acta Cryst. C (1 praca), Arch. Pharm (1 praca), Chem. Phys. (2 prace), J. Mol. Struct. (2 prace), J. Phys. Chem. A (1 praca), Struct. Chem. (2 prace), Acta Cryst. B (2 prace), CrystEngComm (1 praca). Prace te były cytowane 128 razy wg Web of Science z 19 marca 2015 r. co wskazuje na to, że zostały już w świecie zauważone.

Wśród cyklu prac dwie są monoautorskie, pozostałe są współautorskie. W siedmiu z dziesięciu prac współautorskich dr Małeczka jest pierwszym autorem a w siedmiu pracach, które ukazywały się od 2007 również autorem korespondencyjnym. Na bazie oświadczeń współautorów wiedząca rola dr Małeckiej w powstaniu tych ostatnich prac nie budzi wątpliwości. W trzech pracach,

które powstały w latach 2001-2006 dr Małecka ocenia swój udział jako mniejszy niż 50%, co wiąże się z ich szerszym zakresem tematycznym (synteza, badanie właściwości alkilujących i przeciwbakteryjnych). W przypadku pracy współautorskiej z prof. Sławomirem Grabowskim, która ukazała się w 2006 r. w *J. Phys. Chem. A*, z oświadczeń wynika, że obydwaj autorzy wnieśli równy wkład zarówno w pomysł pracy, jej wykonanie jak i opublikowanie.

### 3.2. Strona merytoryczna

Wiązania wodorowe prawie od stulecia intrygują badaczy. Wpływ tych oddziaływań na strukturę, funkcjonalność oraz właściwości dynamiczne różnorodnych układów chemicznych i biologicznych jest niekwestionowany, jednakże natura wiązań wodorowych i ich charakterystyka jest przedmiotem nieustających i często burzliwych dyskusji w świecie naukowym. Szczególnym przypadkiem wiązań wodorowych są wiązania wewnątrzcząsteczkowe, a wśród nich tak zwane wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe wspomagane rezonansem, skrótowo określane jako RAHB, szczególnie badane przez Gilli'ego i współpracowników począwszy od końca lat 80-tych ubiegłego wieku. Należy tutaj dodać, że wiązania wodorowe wspomagane rezonansem budzą od szeregu lat kontrowersje – udział zjawiska rezonansu w stabilizacji tych wiązań jest przez niektórych badaczy kwestionowany lub uznawany za marginalny.

Inspiracją do podjęcia kompleksowych badań nad wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym wspomaganym rezonansem były prowadzone przez Habilitantkę badania strukturalne kryształów pochodnych kromonu i benz[1,2]oksafosfinanu, związków otrzymywanych w grupie prof. Elżbiety Budzisz w ramach poszukiwania nowych związków o aktywności farmakologicznej. Sposób podstawienia układu heterocyklicznego w tych związkach umożliwiał tworzenie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych N-H...O lub O-H...N, które ze względu na układ wiązań pojedynczych i podwójnych w pierścieniu zamkniętym wiązaniem wodorowym można było rozpatrywać jako wiązania RAHB. Ponadto, badania spektroskopowe w roztworze wskazywały na występowanie równowagi tautomerycznej między formami ketoenaminową i enoloiminową. Dostęp do szerokiej gamy pochodnych kromonu i oksafosfinianu stworzył możliwość opisu występujących w nich oddziaływań zarówno metodami eksperymentalnymi jak i teoretycznymi, z wykorzystaniem parametrów geometrycznych oraz parametrów wyprowadzonych w oparciu o rozkład gęstości elektronowej. Dodam tutaj, że o ile homojądrowe wiązania RAHB były intensywnie badane, to wiedza o wiązaniach heterojądrowych w chwili rozpoczęcia badań przez Habilitantkę była zdecydowanie skromniejsza.

W cyklu 12 publikacji przedstawianych przez dr Małecką znajdują się prace, w których Habilitantka poprzez strukturalne badania krystalograficzne dostarcza informacji o formie tautomerycznej cząsteczki w kryształach, jej konformacji i najważniejszych oddziaływaniach wewnątrz- i międzycząsteczkowych [prace H1, H2, H4]. W pracy H3, gdy badania rentgenograficzne nie dawały

jednoznacznej odpowiedzi co do formy tautomerycznej obecnej w kryształach, Habilitantka uzupełniała uzyskane wyniki o obliczenia DFT na modelowych układach dla badanego kromonu i oksafosfinianu. Obliczenia te wskazały na większą trwałość tautomeru enaminketonowego, a więc tautomeru z wiązaniem wodorowym N-H...O, niż tautomeru iminoenolowego z wiązaniem O-H...N. Analiza parametrów geometrycznych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych oraz parametrów topologicznych w punktach krytycznych tych wiązań, takich jak gęstość elektronowa w punkcie krytycznym i laplasjan tej gęstości elektronowej, dostarczyły zgodnej informacji o mocy wiązań N-H...O i O-H...N wskazując, zgodnie z postulatem Hammonda, na silniejsze wiązanie wewnątrzcząsteczkowe w mniej trwałym tautomerze iminoenolowym.

Kolejne trzy prace Habilitantki, H5-H7, poświęcone są obliczeniom DFT oraz analizie rozkładu gęstości elektronowej z wykorzystaniem kwantowej teorii 'Atomy w cząsteczkach' (AIM) Badera dla układów modelowych z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem typu RAHB.

W pracy H5 dr Małecka oraz prof. Sławomir Grabowski zbadali wpływ podstawników elektrono-donorowych i elektrono-akceptorowych na delokalizację elektronów  $\pi$  w pierścieniu sześcioczołowym zamkniętym wiązaniem wodorowym w cząsteczce 3-(aminometyleno)piran-2,4-dionu. W niektórych przypadkach obliczenia przeprowadzono dla obydwu tautomerów oraz dla stanów przejściowych w reakcji przeniesienia protonu. Autorzy pokazali, że w badanym układzie przyłączenie fluoru do atomu azotu biorącego udział w wiązaniu wodorowym przesuwają równowagę tautomeryczną w kierunku formy z wiązaniem wodorowym O-H...N. Zaobserwowali oni szereg korelacji i zależności między parametrami geometrycznymi, topologicznymi i energetycznymi wiązań wodorowych. Między innymi zauważyli, że gęstość elektronowa w punkcie krytycznym pierścienia sześcioczołowego koreluje dobrze z innymi energetycznymi i geometrycznymi parametrami wiązania wodorowego i że może być również miarą siły tego wiązania. Poza wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym przeanalizowane zostały również inne wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania a wśród nich w miarę silne odwrotne wiązanie wodorowe Li...H-Be. W monoautorskiej pracy H7 dr Małecka kontynuuje podobne obliczenia DFT dla modelowej cząsteczki oksafosfinianu z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym. Do charakterystyki tego wiązania wprowadza, poza innymi wcześniej stosowanymi parametrami, również eliptyczność wiązania. Wbrew przewidywaniom Autorki, najsilniejsze wiązanie wodorowe w pochodnej oksafosfinianowej nie korelowało z największą delokalizacją elektronów  $\pi$  wyznaczoną w oparciu o parametry geometryczne i parametr eliptyczności.

Kolejnym logicznym krokiem w charakterystyce wewnątrzcząsteczkowych wiązań RAHB było wyznaczenie dla badanych związków eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej z wykorzystaniem wysokorozdzielczej rentgenowskiej analizy strukturalnej i takie badania, które były sporym wyzwaniem, dr Małecka podjęła we współpracy z uznanymi laboratoriami w Niemczech. Odpowiednią bazę eksperymentalną zapewniła sobie dzięki grantom uzyskanym w ośrodku

synchrotronowym HASYLAB /DESY w Hamburgu. Eksperymentalny rozkład gęstości elektronowej wyznaczony został dla trzech pochodnych kromonu oraz jednej pochodnej oksafosfinianowej, dla której wcześniejsze obliczenia wskazywały na najsłabsze wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe N-H...O. Badania te przedstawione zostały w pracach H8, H9 i H11. Poza stosowanymi wcześniej parametrami geometrycznymi, topologicznymi i energetycznymi, do opisu charakteru wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych Habilitanta wprowadza 'funkcję źródła' zaproponowaną przez Badera i Gattiego w 1998r. W oparciu o funkcję źródła klasyfikuje wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe w kromonach jako wspomagane rezonansem, natomiast wiązanie wodorowe w pochodnej oksafosfinianowej jako izolowane wiązanie wodorowe.

Porównanie parametrów topologicznych w punktach krytycznych wiązań dla analogicznych fragmentów cząsteczkowych badanych kromonów potwierdziły zasadność transferowalności właściwości atomowych dla atomów w określonym otoczeniu chemicznym, co wykorzystywane jest obecnie przy tworzeniu banków pseudoatomów sferycznych. Ponadto wyznaczenie eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej pozwoliło na charakterystykę wiązań do atomu fosforu, w szczególności na zaliczenie wiązania P=O do modelu wiązania zgiętego i pokazanie jego częściowo jonowego charakteru.

W pracy H10 dr Małecka rozszerzyła swoje badania o układ wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych RAHB, w którym pierścienie sześcioczłonowe zamknięte wiązaniami N-H...O i O-H...O są skondensowane. Obok dotychczas stosowanych parametrów opisujących charakter tworzących się wiązań wodorowych wprowadziła nowe parametry takie jak indeks lokalizacji elektronów i indeks delokalizacji elektronów. Zarówno funkcja źródła jak i te nowe parametry pokazały, że wiązanie N-H...O należy traktować jako izolowane a wiązanie O-H...O jako wspomagane rezonansem.

Tematem ostatniej pracy z cyklu 12 publikacji są słabe oddziaływania determinujące organizację cząsteczek w kryształach trzech pochodnych kromonu. Opis tych oddziaływań poparty jest szczegółową analizą powierzchni Hirshfelda, zarówno dla badanych kryształów jak i podobnych połączeń chemicznych. Habilitantka zauważa korelację między lipofilowością czterech związków, dla których określony był logP, a udziałem kontaktów C...H w powierzchni Hirshfelda, nie próbuje jednak wyjaśnić co może być źródłem akurat takiej korelacji.

*Przedstawiony cykl 12 prac dr Magdaleny Małeckiej jest bardzo interesujący ze względu na kompleksowość przeprowadzonych przez nią badań. Wniosły one przede wszystkim spory wkład do poznania i charakterystyki heterojądrowych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych wspomaganych rezonansem i, jak pokazują ich cytowania, znalazły już swój oddźwięk w literaturze światowej. To, czego mi zabrakło w przedstawionym przez dr Małecką autoreferacie, to głębsze*

*osadzenie własnych osiągnięć na tle stanu wiedzy o badanych oddziaływaniach oraz ustosunkowanie się do kontrowersji wokół udziału zjawiska rezonansu w stabilizacji wiązań wodorowych.*

#### **4. Charakterystyka dorobku dydaktycznego i organizacyjnego**

Dr Magdalena Małecka zaangażowana jest w proces dydaktyczny na swojej macierzystej uczelni, gdzie prowadzi, lub prowadziła, zajęcia z krystalografii, chemii strukturalnej i teoretycznej oraz chemii organicznej. Od ponad 16 lat dr Małecka prowadzi wykłady kursowe, których tematyka jest związana z krystalografią. Ponadto do tej pory sprawowała opiekę nad 23 pracami magisterskimi. Poprzez pokazy popularyzuje krystalografię wśród młodzieży szkolnej. Za działalność naukową dr Małecka otrzymała wielokrotnie nagrodę rektorską oraz w 2005 Nagrodę Ministra Zdrowia. Na podkreślenie zasługuje również umiejętność nawiązywania przez Habilitantkę współpracy, co zaowocowało również sporą liczbą odbytych staży w ośrodkach krajowych i zagranicznych.

#### **5.. Podsumowanie**

Moja ocena dorobku oraz osiągnięć naukowych dr Magdaleny Małeckiej oraz innych aspektów jego działalności jest wysoka. Dostarczone dokumenty wskazują na to, że faktycznie jest już ona obecnie samodzielnym pracownikiem naukowym.

Formalnie stwierdzam, że przedstawione mi do oceny materiały dotyczące dr Magdaleny Małeckiej stanowią wystarczającą podstawę do ubiegania się przez nią o stopień doktora habilitowanego. Upoważnia mnie to do sformułowania wniosku do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

*Małgorzata Golańska*