

Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

Recenzja pracy doktorskiej mgr Patrycji Kaczmarek p.t.

„ α -Hydroksyfosfonianowe pochodne węglowodanów oraz aminokwasów”

przedstawiona Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Chemia związków fosforo- oraz fluoroorganicznych stanowi niezwykle ważny i wciąż dynamicznie rozwijający się obszar badawczy fascynujący wielu chemików syntetyków na całym świecie. Jest to związane z dużym potencjałem aplikacyjnym tego typu pochodnych powodowanym przede wszystkim ich bogatą i bardzo zróżnicowaną aktywnością biologiczną. Doceniając walory tych klas połączeń organicznych oraz dostrzegając możliwości ich ciekawych zastosowań syntetycznych Pani mgr Patrycja Kaczmarek postanowiła podjąć badania nad syntezą i reaktywnością wybranych α -hydroksyfosfonianowych pochodnych węglowodanów oraz aminokwasów. Przeprowadzone prace zaowocowały powstaniem rozprawy doktorskiej zrealizowanej w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Kierownik tego Zakładu, prof. dr hab. Henryk Koroniak będący autorytetem w chemii związków heteroorganicznych, jest jednocześnie promotorem pracy. Rolę promotora pomocniczego rozprawy pełni Pani dr Magdalena Rapp.

Przedstawiona do recenzji dysertacja została przygotowana w sposób nieco odmienny od ogólnie przyjętego. Składa się ona bowiem z dwóch części (dostarczonych recenzentowi w postaci dwóch oddzielnie oprawionych tomów). Pierwsza z nich ma układ klasycznej dysertacji. Liczy ona aż 246 ponumerowanych stron i składa się z dziewięciu rozdziałów, wśród których do objętościowo największych należą: Część literaturowa (rozdział III, 36 stron), Omówienie wyników i dyskusja (rozdział IV, 74 strony) oraz Część eksperymentalna (rozdział V, 75 stron). Całość uzupełniają: Wprowadzenie (rozdział I, 1 strona), Cel pracy (rozdział II, 2 strony), Podsumowanie i wnioski (rozdział VI, 3 strony), Bibliografia (rozdział VII, 9 stron zawierających 174 cytowania literaturowe poprawnie odnoszące się do literatury przedmiotu), Dorobek naukowy Autora (rozdział VII, 3 strony), Streszczenie pracy (rozdział IX, 4 strony) oraz wykaz skrótów stosowanych w rozprawie. Drugi oddzielny tom rozprawy stanowią: rozdział X zatytułowany Atlas widm oraz XI Publikacje. Pierwszy raz spotkałem się z takim podejściem do przygotowywania rozprawy





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

doktorskiej, ale oceniam je bardzo pozytywnie. W ten sposób Recenzent otrzymuje bowiem do dyspozycji cały materiał podlegający ocenie, a rozłożenie go w dwóch tomach ułatwia dokładną analizę prezentowanych treści. Ponadto, chciałbym odnieść się do faktu zaprezentowania wyników doktoratu w postaci pełnej rozprawy doktorskiej. W obecnych czasach obserwujemy wyraźne odejście od tego rozwiązania na rzecz opatrzonego komentarzem cyklu publikacji naukowych. Wybrany przez mgr Kaczmarek sposób jest dużo bardziej wymagający pod względem pracy, którą należy wykonać jak i poświęconego czasu. Dlatego też jest to w mojej ocenie zdecydowanie godne pochwały. Pozwala bowiem Recenzentowi na dużo pełniejsze poznanie Doktoranta, sposobu analizowania przez Niego wyników oraz formułowania wniosków, a to stanowi przecież bardzo ważny, jeżeli nie najważniejszy, element oceny. Ten aspekt w przypadku Doktorantki oceniam bardzo wysoko. Praca została bowiem przygotowana bardzo starannie, charakteryzuje się przejrzystą szatą graficzną i prezentuje dużą wiedzę mgr Kaczmarek jeżeli chodzi o znajomość mechanizmów reakcji organicznych, aspektów stereochemicznych związanych z ich przebiegiem jak również z wykorzystaniem spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w odniesieniu do wymagających przypisań strukturalnych i stereochemicznych.

W dalszej części mojej recenzji odniosę się do najważniejszych rozdziałów recenzowanej dysertacji oraz omówię uzyskane przez Doktorantkę wyniki. Zdefiniowanym w rozdziale II dysertacji celem pracy była synteza α -hydroksyfosfonianowych pochodnych wybranych węglowodanów oraz aminokwasów oraz ich dalsze transformacje z wykorzystaniem fluorowania nukleofilowego lub reakcji z udziałem *p*-toluenosulfonamidu. Przedstawione dosyć obszernie w tym rozdziale cele pracy mają zdecydowanie poznawczy charakter. Dlatego też podjęcie przez mgr Kaczmarek badań ulokowanych w tej tematyce uważam za naukowo uzasadnione.

Część literaturowa rozprawy to starannie przygotowane opracowanie poruszające zagadnienia niezwykle ważne z punktu widzenia tematu badań własnych Doktorantki. Ten fragment rozprawy otwierają rozważania nad znaczeniem oraz aktywnością biologiczną wybranych związków fosforoorganicznych ze szczególnym uwzględnieniem amino-, hydroksy- i fluorofosfonianów. W dalszej części mgr Kaczmarek w sposób kompetentny omówiła wybrane metody tworzenia wiązania węgiel-fosfor poświęcając dużo uwagi metodom stereokontrolowanym. Drugi, obszerny fragment Części literaturowej dotyczy charakterystyki związków fluoroorganicznych i odnosi się do wpływu jaki elektroujemny atom fluoru wywiera na wybrane właściwości tej klasy połączeń organicznych. Doktorantka omówiła również wybrane metody ich syntezy. W tej części pracy mgr Kaczmarek nie





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

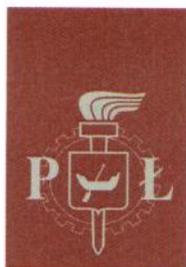
dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

uniknęła kilku określeń lub zdań, które są niepoprawne lub zredagowane w sposób za mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzenta wymieniam niektóre z nich:

- Pojęcie „pięciowartościowego stanu przejściowego” (strona 30) jest nieco zbyt żargonowe. Stan przejściowy nie może bowiem posiadać wartościowości.
- Jaka jest konfiguracja absolutna centrum stereogenicznego w położeniu α do grupy fosforylowej w przedstawionych na Rysunku 4 związkach będących inhibitorami dipeptydylopeptydazy IV?
- Cechą omawianej na stronie 55 reakcji fluorowania alkoholi pierwszo- i drugorzędowych za pomocą odczynnika DAST jest nie tylko jej stereoselektywność ale i stereospecyficzność.
- W przedstawionej na Schemacie 20 reakcji fluorowania elektrofilowego, przebiegającej zgodnie z mechanizmem SET, produkt towarzyszący powstawaniu odpowiedniego kationorodnika powinien mieć anionorodnikowy charakter.
- Nie mogę się również zgodzić ze sposobem zapisu związku cynkoorganicznego na Schemacie 22 (strona 62).

Kolejny rozdział dysertacji został poświęcony omówieniu wyników badań własnych Doktorantki. Tytuł tego fragmentu (Omówienie wyników i dyskusja) uważam za nieco niefortunny z uwagi na zbliżone znaczenie obu pojawiających się w nim terminów. Mgr Kaczmarek rozpoczęła swoje prace od syntezy α -hydroksyfosfonianów wywodzących się z wybranych produktów naturalnych (pochodnych węglowodanów i aminokwasów) w oparciu o reakcję Pudovika. Opisom przeprowadzonych prac eksperymentalnych towarzyszy bardzo wnikliwa analiza danych spektroskopowych służąca ustaleniu konfiguracji względnej, a zarazem absolutnej tworzących się w reakcjach diastereoizomerów. Mgr Kaczmarek dużo uwagi poświęca również omówieniu modeli stereochemicznych tłumaczących obserwowaną diastereoselektywność przeprowadzanych transformacji. Otrzymane pochodne zostały w dalszej części badań wykorzystane jako substraty w dwóch grupach transformacji: 1) reakcji fluorowania nukleofilowego; 2) przekształceniu w α -aminofosfoniany w reakcji z *p*-toluenosulfonamidem. Zrealizowane przemiany miały niejednokrotnie nieoczekiwany przebieg prowadząc do utworzenia interesujących produktów. Doktorantka ponownie nie ucieka od zagadnień związanych z wyjaśnieniem mechanizmów opracowanych transformacji oraz z ich stereochemią i robi to w sposób bardzo kompetentny. Podczas lektury tego fragmentu dysertacji natknąłem się na kilka zagadnień, które wymagają komentarza o który prosilibym w ramach publicznej obrony rozprawy:





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

- Czy były rozważane/podejmowane próby poprawy diastereoselektywności badanej przez Doktorantkę reakcji Pudovika poprzez jej realizację w warunkach podwójnej syntezy asymetrycznej (np. poprzez użycie chiralnego katalizatora przemiany)?
- Nie mogę zgodzić się ze sposobem zapisu skrajnych struktur rezonansowych związku **A13a** przedstawionych na Schemacie 30.
- W kilku przypadkach Doktorantka postuluje tworzenie się produktów w postaci mieszanin rotamerów. Czy były wykonywane widma temperaturowe w celu jednoznacznego potwierdzenia tego faktu?
- Określenie „wicynalna wartość stałej sprzężenia” (strona 117) jest w mojej ocenie niepoprawne.

Część eksperymentalna stanowi ostatni fragment dysertacji do którego chciałbym się szczegółowiej odnieść. Jest ona bardzo rozbudowana pod względem zawartych w niej informacji. Zawiera pełne opisy opracowanych procedur syntetycznych oraz wykorzystywanych technik badawczych. Ten rozdział rozprawy został dobrze przygotowany, a szczegółowość zaprezentowanych danych jest całkowicie wystarczająca. W przypadku opisu poszczególnych widm zabrakło mi informacji dotyczących rozpuszczalnika w którym dane widmo zostało zarejestrowane jak również częstotliwości podstawowej aparatu (informacje te podane są jedynie zbiorczo w Uwagach ogólnych). Prosiłbym również o rozwinięcie skrótu „pd” pojawiającego się w opisie widma ^1H NMR związku **A61** na stronie 214.

Zanim przejdę do podsumowania chciałbym jeszcze odnieść się do dorobku naukowego Doktorantki. Podstawę przedstawionej mi do recenzji dysertacji stanowią trzy artykuły naukowe opublikowane w czasopismach chemicznych o zasięgu międzynarodowym z listy JCR, co należy uznać za dobry wynik biorąc pod uwagę wymagającą czasowo i eksperymentalnie tematykę rozprawy. Tym bardziej, że dorobek ten uzupełnia jeden rozdział w monografii *Na pograniczu chemii i biologii* oraz liczne prezentacje ustne (12 komunikatów) i posterowe (8 komunikatów) na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych.

Podsumowując, pragnę stwierdzić, że mgr Kaczmarek przedstawiła w przedstawionej mi do oceny rozprawie wartościowe rezultaty prac badawczych. Mają one wyraźnie zaznaczony charakter poznawczy dostarczając ciekawych informacji na temat syntezy wybranych związków fosforoorganicznych i ich następczych transformacji. Jeszcze raz chciałbym podkreślić wysoką jakość przygotowanej dysertacji pokazującą wiedzę Doktorantki z zakresu tematu przedmiotu. Skomplikowane zagadnienia dotyczące





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

mechanizmów reakcji organicznych z uwzględnieniem ich aspektów stereochemicznych mgr Kaczmarek omawia z dużą łatwością korzystając przy tym biegle i świadomie z liczego arsenалу narzędzi oferowanych przez nowoczesną spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego. Wyrażam przekonanie, że cel pracy został zrealizowany, a uzyskane wyniki spełniają warunek oryginalności. Drobne błędy gramatyczne i edytorskie pojawiające się w tekście nie wpływają na moją wysoką ocenę rozprawy, a zawarte w recenzji uwagi mają charakter formalny lub polemiczny.

W mojej opinii rozprawa doktorska mgr Patrycji Kaczmarek spełnia wymagania ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz.U. z 2003r. Nr 65, poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami oraz Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, Dz. U. 2016, poz. 1586). Dlatego też wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, biorąc pod uwagę obszerny pod względem metodologicznym i wartościowy naukowo materiał przygotowanej rozprawy, logiczną i klarowną dyskusję uzyskanych wyników pokazującą wiedzę Doktorantki w zakresie omawianych treści, wysoką jakość przygotowanej dysertacji oraz dobry dorobek publikacyjny zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Patrycji Kaczmarek przez Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

