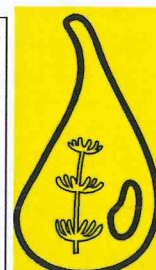




Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
Prof. Paweł Kafarski
e-mail: pawel.kafarski@pwr.wroc.pl
web: bioorganic.ch.pwr.wroc.pl



Wrocław 25.03.2016

Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr Marty Szewczyk
„*Synthesis and properties of α,α -difluorinated derivatives of phosphonic acid esters*”

Pani mgr Marta Szewczyk pracę doktorską wykonała na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod opieką Pana profesora Henryka Koroniaka. Jak większość prac realizowanych pod opieką tego promotora jest to przykład bardzo solidnej i przemyślanej rozprawy naukowej.

Głównym celem jaki postawiła sobie Doktorantka była synteza β -aminofosfonianów podstawionych w pozycji α atomami fluoru i ich wykorzystanie w syntezie fosfonopeptydów. Synteza aminofosfonianów zawierających atomy fluoru jest pewnym wyzwaniem fosforoorganicznej chemii medycznej, a więc temat badawczy jest aktualny, ważny i trudny.

Pierwszą myślą było użycie odpowiednich α,α -difluoro- β -ketofosfonianów, przeprowadzenie ich w iminy a następnie ich redukcja. Podobny schemat zastosowaliśmy kilka lat temu w przypadku monofluorofosfonianów. Niestety próba otrzymania zasad Schiffa z wyjściowych substratów nie powiodła się. Warto dodać, że otrzymaliśmy identyczne rezultaty, choć ich nie opisaliśmy. Wobec tego niepowodzenia Pani mgr Marta Szewczyk zdecydowała się wpierw otrzymać iminy, a następnie dokonać ich elektrofilowego fluorowania. Już sama chemia imin okazała się interesująca gdyż powstają *de facto* mieszaniny imin i enaminy, a do tego obie w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z*. Udana fluorowanie tych mieszanin za pomocą *Selectfluoru* oraz redukcja otrzymanych α,α -difluoro- β -iminosfonianów za pomocą cyjanoborowodoru sodu doprowadziła do pożądanych aminofosfonianów. Zatem Doktorantka osiągnęła założony cel.

”Wisienką na torcie” miała być synteza fosfonopeptydów. Te badania wykonywane były w trakcie krótkich staży na Uniwersytecie Jacobsa w Bremie i w Ecole Nationale Supérieure de Chimie w Montpellier. Na wstępie pojawił się jednak problem usunięcia reszt chroniących grupę aminową tak aby otrzymać niechronione aminofosfoniany. Metodą z wyboru wydawała się jednoczesna redukcja α,α -difluoro- β -(*N*-benzylo)iminosfonianu wodorem, która powinna przebiegać z usunięciem grupy

benzylowej. Niestety, w tych warunkach obserwowane było tworzenie odpowiednich hydroksyfosfonianów, czyli rozpad substratu. Dobry wynik dało zastąpienie osłony benzylowej α -metylobenzylową. Z kolei na stażu w Bremie Pani mgr Marta Szewczyk zastosowała ciekawą metodę syntezy aminofosfonianów opracowaną w tym laboratorium. Niestety nie bardzo rozumiem wyboru metod syntezy fosfonopeptydów. Mogę się tylko domyślić, że syntezy wykonywane były w dwóch różnych laboratoriach i stąd dwa różne podejścia. Zastosowanie jako czynnika sprzęgającego *N,N*-diizopropylkarbodiimidu dało pożądany efekt, zaś zastosowanie dwóch innych karbodiimidów kompletnie zawiodło. Nie dziwi mnie to w przypadku dicykloheksylokarbodiimidu gdyż jest w pełni zgodne z moim doświadczeniem. Grupa aminowa β -aminofosfonianów jest bardzo słabym nukleofilem i zachodzi reakcja uboczna. I w tym momencie mam pytanie czy Doktorantka wie, albo przypuszcza jaki jest główny produkt reakcji w mieszaninie zawierającej *N*-chroniony aminokwas, aminofosfonian i DCC?

Podsumowując, stwierdzam, że wyniki uzyskane w czasie realizacji rozprawy doktorskiej są interesujące i część z nich została opublikowana w *Journal of Fluorine Chemistry*. Wszystkie kierunki przeprowadzonych badań to przykład solidnego i przemyślanego projektu badawczego, a jej rezultaty wnoszą istotną wartość do chemii organicznej.

Praca doktorska napisana jest w języku angielskim. Pisanie pracy języku obcym jest wyzwaniem i, co gorsza, wymaga sporo czasu. Pani mgr Marta Szewczyk nie ustrzegła się niestety popełnienia wielu błędów językowych i edytorskich, a sam styl pisania określiłbym terminem „harsh English”. Do typowych błędów zaliczyłbym trudności w operowaniu liczbą pojedynczą i mnogą oraz naużywanie słowa „moreover”. Dodatkowo, wprost irytujący jest brak sformatowania pracy doktorskiej i wynikające stąd duże połacie czystych i niezapisanych stron przedzielających tekst.

Praca poprzedzona jest wstępem teoretycznym, który stanowi około 50% objętości pracy, co przekracza standardową objętość, jaką zwykle jest 30%. Wstęp napisany jest dobrze (w nim ulokowana jest niestety większość błędów językowych), zaś fragmenty poświęcone syntezie organicznej w prawdziwym znanstwie przedmiotu. Omówienie wyników i część eksperymentalna to silne strony pracy. Tradycyjnie dla recenzowanych przeze mnie ostatnio prac doktorskich brak jest wniosków.

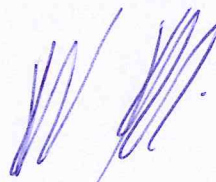
Z obowiązku recenzenta, jak i ze wrodzonej złośliwości, wskazuję też kilka problemów mniejszej wagi pojawiających się w pracy (w kolejności stron). Proszę też Panią mgr Martę Szewczyk, aby na uwagi oczywiste nie odpowiadała. A oto one:

- trzeba uważać na automatyczne poprawianie błędów przez komputer – wynik czasami jest tak zaskakujący jak „punkt kręgielniany”, który pojawił się na stronach 27 i 28;
- co to jest „nucleofugicity”, które pojawiło się na stronie 36;
- ważne reakcje biochemiczne są zawsze katalizowane a nie niekiedy. Po prostu Natura wypracowała taki sposób ich prowadzenia (str. 56);

- katalityczne właściwości kompleksów metali przejściowych wynikają na pewno, a nie najprawdopodobniej z obecności niezapełnionych orbitali *d* (ta sama strona);
- reakcja opisana na str. 66 zachodzi w obecności fluorowodoru, a nie kwasu fluorowodorowego;
- enzymy w swoich strukturach nie zawierają atomów metalu, ale ich jony (str.72);
- po angielsku powinno być „dehydrogenase”, a nie „dehydrogenaze” (str.78);
- zdanie podsumowujące wyniki z tabeli 2.15 (str.70) jest niepotrzebne, ponieważ nic nie wnosi;
- konsekwencją aktywności EPSP nie jest śmierć roślin, śmierć roślin jest konsekwencją unieczynnienia tego enzymu (str.76);
- fragment brzmiący: „In general research has been done:” poprzedzający wymienienie etapów pracy brzmi po angielsku bardzo niezdarnie (str. 85);
- przedstawione na str. 106 rozumowanie wskazujące na rolę wody w przebiegu reakcji niekorzystnej reakcji hydrolizy można by sprawdzić dodając nieco wody do środowiska reakcji;
- nie bardzo rozumiem co obrazuje rysunek 2.9 (str.119). Czy są to dwie frakcje tego samego związku (przedstawionego na rysunku 2.8.)?
- zrezygnowałbym ze zadania na str.125, które uzasadnia syntezę aminofosfonianów;
- związek zapisany na str. 135 jako **1.143p** powinien mieć symbol **1.142p**;
- w opisie grupy $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ w widmach $^1\text{H NMR}$ często pojawia się dublet, a powinien być tryplet;
- niekiedy te same protony opisywane są jako podwojony tryplet – według mnie błędnie bo są to dwa tryplety gdyż grupy te są stereotopowe;
- natomiast protony grup $-\text{OCH}_2$ zazwyczaj widoczne są jako pentet (a gdy są diastereotopowe to widmo ma charakter bardziej skomplikowany). W pracy opisywane są jako multiplet;
- z opisu widm $^{31}\text{P NMR}$ związków **2.18** (str. 209) wynika, że w reakcji z fenyloalaniną mamy do czynienia z silną stereopreferencją, zaś w przypadku leucyny jest ona niska. Nie rozumiem tego pierwszego wyniku, gdyż wydajności obu reakcji wynoszą 90%, a więc powinny powstać, mniej więcej, równomolowe mieszaniny diastereoizomerów;
- wydajność usuwania grupy tert-butoksykarbonylowej z tych dipeptydów jest zaskakująco niska (36%), ale w jej wyniku powstaje mieszanina diastereomerów a nie mieszanina racemiczna!.

Jak widać większość uwag dotyczy widm NMR. Może dość paradoksalnie chciałbym w tym miejscu stwierdzić, że dokonane w pracy doktorskiej omówienie tych widm jest bardzo kompetentne i wykonane ze znanstwem przedmiotu. Szczególnie dotyczy to widm $^{19}\text{F NMR}$, co nie dziwi gdyż Doktorantka pochodzi z grupy badawczej specjalizującej się w chemii związków fluoroorganicznych. Czytanie fragmentów pracy poświęconych omówieniu widm nie jest łatwe i znakomicie utrudnia je fakt, że autorka nie zamieściła widm przykładowych. W związkach tego typu, gdzie obecne są trzy atomy, które można badać tą techniką i które sprzęgają ze sobą powinny być widoczne jeszcze efekty takie jak: diastereotopowe jądra, sprzężenia z atomami wodoru grup aminowych, czy też piki pokazujące izomerię cis-trans wiązania peptydowego. Brak tych widm w pracy nie pozwala na stwierdzenie czy efektów tych nie ma, czy też Doktorantka uznała je za zanieczyszczenia.

Zakres i jakość badań przedstawionych w pracy doktorskiej Pani mgr Marty Szewczyk jest szeroki, a wyniki uzyskane w trakcie ich realizacji ciekawe. Praca spełnia wszystkie warunki, zarówno te ustawowe jak i te zwyczajowe, jakie stawia się pracom doktorskim i dlatego wnoszę do wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping, fluid strokes that form a stylized, somewhat abstract representation of a name.