



Poznań, dnia 4 stycznia 2019 roku

Ocena wniosku habilitacyjnego „Stereochemia reakcji otrzymywania analogów związków pochodzenia naturalnego” i osiągnięć naukowych doktor Magdaleny Rapp

Dr Magdalena Rapp jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Dyplom magistra uzyskała w 1999 roku przedstawiając pracę pt. *„Zastosowanie metod spektrometrii masowej do badania oraz identyfikacji glikozydów flawonoidów izolowanych z części podziemnych tubinu białego Lupinus albus”*. Pracę doktorską *„Synteza, własności spektralne oraz fotochemiczne pochodnych pirymidyny”* obroniła w 2003 roku, wykonała pod kierunkiem prof. dr hab. Krzysztofa Golankiewicza.

Ocena działalności naukowej

Po obronie doktoratu dr Magdalena Rapp przebywała na stażu podoktorskim na Florida International University w Miami (USA), gdzie pracowała w grupie prof. Stanisława Wnuka. Ówczesna tematyka badań była związana z syntezą analogów nukleozydów o określonej aktywności biologicznej. Tematyka realizowana na stażu podoktorskim pozwoliła na wykorzystanie i twórcze rozwinięcie doświadczeń zdobytych w czasie studiów doktoranckich. Należy nadmienić, że dr Rapp, w tym samym ośrodku odbyła jeszcze jeden półroczny staż naukowy, w 2008 roku. Staż podoktorski w ośrodku zagranicznym pozwala na zdobywanie nowych doświadczeń i nawiązywanie międzynarodowej współpracy naukowej a w konsekwencji daje szansę na prowadzenie wspólnych projektów naukowych. Piszę te słowa w kontekście obserwowanego często umniejszania roli długoterminowego stażu podoktorskiego w rozwoju naukowym, jako elementu może nie tyle niepotrzebnego, co niewpływającego znacząco na potencjał naukowy kandydata do stopnia doktora habilitowanego.

Od 2006 roku do chwili obecnej dr Rapp jest adiunktem na Wydziale Chemii, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza.

Dr hab. Marcin Kwit, prof. UAM
ul. Umultowska 89B
61-614 Poznań, tel. +48 61 829 16-89
Marcin.Kwit@amu.edu.pl

www.stereochemia.amu.edu.pl

Tematyka badawcza dr Magdaleny Rapp jest w miarę spójna i ogólnie można ją określić, jako poszukiwanie nowych dróg syntezy produktów będących analogami związków pochodzenia naturalnego wykorzystując do tego podejście *de novo* lub modyfikując szkielet produktu naturalnego. W domyśle, związki tego typu powinny charakteryzować się aktywnością biologiczną nierzadko różniącą się znacząco od naturalnego analogu. Wykorzystanie szkieletu związków pochodzenia naturalnego, zwłaszcza tych o niskiej masie molowej, do otrzymywania nowych aktywnych biologicznie połączeń jest jednym z wiodących nurtów szeroko pojmowanej współczesnej chemii (bio)medycznej, co znalazło również swój oddźwięk w decyzjach Komitetu Noblowskiego (np. Nagroda Nobla dla You-you Tu w 2015 roku).

Interesującą, odmienną, pozycją w dorobku naukowym dr Rapp jest praca: Wang, Z., Pitteloud, J.-P., Montes, L., Rapp, M., Derane, D., Wnuk, S. F. *Vinyl tris(trimethylsilyl)silanes: substrates for Hiyama coupling. Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5322-5327 poświęcona katalizowanej palladem reakcji sprzęgania winylosilanów, w której wkład Habilitantki dotyczył optymalizacji warunków reakcji.

Do chwili napisania tej recenzji dr Magdalena Rapp była współautorem 17 prac, opublikowanych w czasopismach z tzw. Listy Filadelfijskiej i z reguły charakteryzujących się średnim bądź dużym indeksem wpływu. Wśród nich można wyróżnić publikację z 2006 roku w *J. Med. Chem.*, jak i publikacje oryginalne w czasopismach bardziej specjalistycznych z dziedziny chemii organicznej i fluoroorganicznej, m. in. *Org. Lett.*, *J. Fluor. Chem.* Ponadto, dr Rapp była współautorką kilku rozdziałów w cyklicznych monografiach *Na pograniczu chemii i biologii* oraz *Current Green Chemistry* a także kilkunastu wystąpień konferencyjnych. Umieszczenie w zestawieniu monografii, materiałów pokonferencyjnych z konferencji *Nauka i Przemysł – metody spektroskopowe w praktyce nowe wyzwania i możliwości*, uważam za pewne nadużycie, bo trudno traktować takiego typu czterostronicowe opracowanie jako poważną monografię naukową.

Prace współautorstwa dr Rapp do tej pory cytowane były 124 razy (baza Scopus, dane z 19 grudnia 2018 roku), zaś indeks Hirscha, którym dr Rapp może się pochwalić, wynosi 7. Nie są to osiągnięcia wprawdzie imponujące, ale z drugiej strony nieodbiegające znacząco od tzw. średniej krajowej. Należy przy tym mieć na uwadze, że dr Rapp dwukrotnie przebywała na urlopie macierzyńskim, co wyhamowało jej karierę naukową i tym samym dorobek publikacyjny.

Niepokojący jest natomiast fakt, iż spośród dotychczas opublikowanych prac ponad połowa składa się na wniosek habilitacyjny. Uważam też, iż Habilitantka zbyt dużo energii włożyła w publikację artykułów monograficznych w Wydawnictwie Naukowym UAM. Nie negując roli tego typu opracowań, porządna publikacja przeglądowa związana z realizowaną tematyką zdecydowanie zwiększyłaby cytowalność i rozpoznanie dr Rapp w środowisku naukowym.

Dr Magdalena Rapp była nagradzana za działalność naukową i organizacyjną Nagrodami JM Rektora UAM: w 2007, 2014 i 2015 roku. Umieszczenie w tym zestawieniu nagrody za najlepszy

poster prezentowany podczas konferencji „*Biotransformation for Pharmaceutical and Cosmetic Industry 2014*”, Warszawa 2014 rok, uważam za niespecjalnie trafione, zwłaszcza na tym etapie rozwoju naukowego Kandydatki.

Do tej pory dr Rapp pełniła rolę wykonawcy w czterech grantach. Zdając sobie sprawę, z obecnych trendów w finansowaniu nauki, uważam, iż brak doświadczenia w pozyskiwaniu pieniędzy i kierowaniu własnym grantem jest tu pewnym mankamentem.

Wkład do współpracy międzynarodowej to zaproszenie Habilitantki do recenzowania manuskryptów. Dr Rapp była recenzentką 3 manuskryptów nadesłanych do redakcji czasopism: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*; *Advances in Medical Sciences* i *Journal of Chemistry*.

Tę część działalności naukowej oceniam generalnie pozytywnie. Na korzyść Habilitantki przemawia bez wątpienia staż naukowy, niekorzystny parametrem, częściowo rekompensowanym udziałem w roli wykonawcy, jest brak grantu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku dr Rapp składa się zbiór 9 artykułów naukowych opublikowanych w latach 2006-2018, opatrzonych blisko siedemdziesięciostronicowym komentarzem. Wszystkie prace cyklu habilitacyjnego zostały opublikowane w czasopiśmie z tzw. Listy Filadelfijskiej. Publikacje, będące podstawą wniosku habilitacyjnego są bez wyjątku współautorskie a liczba wszystkich autorów waha się od 3 do 7. Nie jest to zarzut, umiejętność stworzenia zespołu, albo zainteresowania innych swoją tematyką jest obecnie *condicio sine qua non* badań prowadzonym na wysokim poziomie merytorycznym. Współautorzy złożyli odpowiednie oświadczenia, co do swojego udziału procentowego i merytorycznego w powstanie każdej z publikacji.

Z oświadczeń Autorki jak i współautorów wynika, że udział Habilitantki wahał się od 20 do 70%, w większości prac z cyklu był dominujący i dotyczył zarówno opracowania koncepcji jak i przeprowadzenia badań. Nie wiem czy taki był zamysł Autorki, czy jest to przypadek, ale prace charakteryzujące się znacznym procentowym wkładem Habilitantki zostały uszeregowane na przemian z pracami wieloautorskimi, w których udział Habilitantki oscylował w granicach 20-30%. Schemat ten wygląda następująco – praca dotycząca opracowania metody poprzedza pracę dotyczącą jej szerszej aplikacji.

Dziwi mnie natomiast umieszczenie w cyklu habilitacyjnym pracy **H8** (Xu W., Abboud K. A., Ghiviriga I., Dolbier W. D., Rapp M., Wnuk S. F. *An unexpected reaction of trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate (TFDA) with imidazoles. Formation of N-difluoromethylthioureas. Org. Lett.*, **2006**, *24*, 5549-5551), której związek z pozostałymi pracami będącymi podstawą wniosku jest dosyć odległy. Pominięcie tej pracy, w mojej opinii, byłoby z korzyścią dla wniosku.

Prace będące podstawą wniosku dr Magdaleny Rapp są stosunkowo rzadko cytowane, co z jednej strony związane jest z ich nowością (poza pracą **H8**) a z drugiej z wysoką specjalizacją.

Tytuł osiągnięcia „*Stereochemia reakcji otrzymywania analogów związków pochodzenia naturalnego*” jest dosyć niefortunnie sformułowany. Tytuł ten jest, w mojej opinii, zbyt ogólny i w domyśle rozciąga się na wszystkie analogi związków pochodzenia naturalnego otrzymywane w sposób stereoselektywny, podczas gdy dominującym obszarem działania Habilitantki były reakcje, co najwyżej diastereoselektywne, prowadzone na dosyć wąskiej grupie związków i prowadzące często do produktów racemicznych.

Autoreferat przedstawiony przez Habilitantkę nie jest li tylko powieleniem treści zawartych w publikacjach. Autorka, w odniesieniu do publikacji stanowiących podstawę wniosku, w sposób szczegółowy przeanalizowała struktury otrzymywanych produktów przejściowych i docelowych oraz mechanizmy reakcji ich otrzymywania. Mogę domniemywać, że Kandydatka chciała w ten sposób uwypuklić swój wkład do publikacji wieloautorskich jak i omówić rezultaty badań zestawione zazwyczaj bez komentarza w materiałach dodatkowych (jako Supplementary Information). Z jednej strony Autoreferat potwierdza biegłość Autorki w sztuce syntezy organicznej i dobre opanowanie warsztatu, ale z drugiej strony w nadmiarze szczegółów ginie ogólny zamysł pracy a przede wszystkim te osiągnięcia, które Autorka uważa za najważniejsze. Rozważania na temat struktury niektórych produktów pośrednich, zawarte zarówno w Autoreferacie jak i pracach oryginalnych, wydają się być bez znaczenia dla przebiegu reakcji i struktury produktu finalnego. Co więcej, odnoszę wrażenie, że Autorce trudno jest sformułować ogólne wnioski wynikające z przeprowadzonych przez nią badań.

Publikacje **H1-H3** poświęcone są syntezie i analizie spektroskopowej fluorowanych imino-, amino- i ketofosfonianów oraz związków pośrednich. Otrzymywane związki, głównie pochodne aminowe i oksirany, charakteryzowały się obecnością, co najmniej jednego centrum stereogenicznego. Reakcja elektrofilowego fluorowania enamin i następczej redukcji powstających imin, w zamyśle, miała stanowić alternatywę dla m.in. addycji związku litoorganicznego do chiralnej iminy z utworzeniem chiralnej aminy. W publikacjach **H1** i **H2** Autorka szczegółowo przeanalizowała warunki odpowiednich procesów, struktury produktów, związków przejściowych i zaproponowała ścieżki reakcyjne i mechanizmy reakcji prowadzących do produktów głównych i ubocznych. Zastanawiający jest wpływ temperatury i czasu trwania procesu na wydajności reakcji fluorowania iminofosfonianów, gdzie proste skrócenie czasu trwania procesu i obniżenie temperatury skutkowało znaczącym podniesieniem wydajności.

Publikacja **H3** z kolei jest poświęcona reakcji otrzymywania analogów fosfamycyny. Podobnie jak miało to miejsce w publikacji **H1**, Autorka szczegółowo przeanalizowała przebieg reakcji i określiła struktury związków pośrednich. Doceniając nakład pracy mam wrażenie, że potencjał reakcji opisanych w publikacjach **H1-H3** nie został wykorzystany w pełni. Najpoważniejszym mankamentem podejścia zaproponowanego przez Autorkę jest konieczność użycia chiralnego substratu, bo trudno

tu mówić o reakcjach z użyciem chiralnego pomocnika, do otrzymywania enancjomerycznie wzbogaconych aminofosfonianów. Nie wiem dlaczego nie wypróbowano optycznie czynnej 2,5-dimetylopirolidyny, jako chiralnego pomocnika, w reakcjach syntezy analogów fosfomycyny. Część otrzymywanych związków, w tym również produktów przejściowych jest prochiralna. Użycie katalitycznych metod redukcji asymetrycznej mogłoby doprowadzić do produktów o dużym nadmiarze enancjomerycznym i stanowić rzeczywistą alternatywę dla znanych metod. Autorka ma tego świadomość porównując efektywności znanych asymetrycznych metod otrzymywania niektórych produktów (np.: β -ketofosfonianów) z metodą proponowaną przez siebie

Praca **H4** jest nieco odmienna w treści i dotyczy wprowadzania fragmentu perfluorowanego propenu do wybranych pochodnych furanoz. Sama reakcja jest dosyć interesująca ze stereochemicznego punktu widzenia, gdyż diastereoselektywność procesu kontrolowana jest konformacją tworzącego się przejściowo karboanionu. Wprawdzie zadeklarowany udział Habilitantki w tej pracy wynosi zaledwie 20%, to należy mieć na uwadze, że bez syntezy związku dalsze badania, umownie można nazwać je „materiałowymi”, nie byłyby możliwe do przeprowadzenia.

W Autoreferacie, Habilitantka, jako powód podjęcia badań, których rezultaty zostały opisane w pracach **H5-H7**, podaje chęć zbadania wpływu struktury substratu na reakcję addycji nukleofilu do chiralnych elektrofili. Autorka badała reakcje addycji fosforanu dietylu do pochodnych (*R*)-gliceraldehydu oraz *O*-izopropylidenopentofuranozy (praca **H5**), aldehydów i aldimin otrzymanych z prolinalu i serynalu (publikacja **H6**) oraz diastereoselektywne addycje nukleofila do grupy karbonylowej w cukrach zawierających ugrupowanie ketonowe (publikacja **H7**). Ogólny schemat każdej z tych prac jest dosyć podobny – koncepcja, synteza odpowiednich związków, szczegółowa analiza strukturalna i propozycja mechanizmu a raczej stereochemicznego kursu reakcji. Tak jak to stwierdziłem wcześniej umieszczenie publikacji **H8** w cyklu uważam za zbędne. Ta praca wprowadza niepotrzebny bałagan do wniosku i *de facto* poświęcona jest innym zagadnieniom niż te omawiane przez Habilitantkę. Ponadto umieszczenie pracy **H8** a pominięcie pracy: Rapp M.; Cai X.; Xu W.; Dolbier Jr. W. R.; Wnuk S. F. *Reactions of Trimethylsilyl Fluorosulfonyldifluoroacetate with Purine and Pyrimidine Nucleosides. J. Fluorine. Chem.* **2009**, *130*, 321-328 jest tu pewną niekonsekwencją.

Habilitantka rozważania stereochemiczne opierała głównie o model Felkina-Ahna (który w Autoreferacie jest nazywany konsekwentnie, aczkolwiek niepoprawnie, modelem stanu przejściowego). Wady i zalety modelu Felkina-Ahna są dobrze poznane, natomiast w przypadku reakcji badanych przez dr Rapp model ten działał dosyć chimerycznie. Stąd muszę przyznać, że jakkolwiek analiza struktury związków i stereochemii reakcji zostały przeprowadzone nad wyraz starannie to ogólna konkluzja Autorki, że „zarówno dane literaturowe i rezultaty prowadzonych przez nią badań nie pozwalają przewidzieć stereochemicznego przebiegu reakcji, zwłaszcza, w przypadku związków karbonylowych zawierających heteroatomy przy atomie węgla w położeniu α - lub β -w stosunku do grupy karbonylowej, takie jak fluor czy grupę fosfonianową” nie brzmi optymistycznie.

Ponadto stosunkowo niskie nadmiary diastereoizomeryczne większości reakcji raczej nie stanowią pozytywnych przesłanek, co do możliwości praktycznego wykorzystania opisywanych przekształceń. Podobnie jak to miało miejsce przy wcześniej omawianych pracach, potencjał syntetyczny opisanych metod nie został w pełni wykorzystany. Reakcje kontrolowane strukturą substratu nie są obecnie wiodącym trendem w syntezie stereoselektywnej. Podobnie rzecz się ma z reakcjami wykorzystującymi chiralne pomocniki. Habilitantka nie pokusiła się o próbę przeprowadzenia reakcji w warunkach syntezy asymetrycznej z wykorzystaniem „chiralnej” katalizy.

Praca H9 opisuje przekształcanie tj. ekspansję lub zmniejszanie pierścieni piperolidyny lub oksazolidyny w pochodnych proliny i seryny, pod wpływem odczynników deoksyfluorujących. Habilitantka wykazała wpływ zastosowanego reagenta (DAST, Deoxofluor lub PyFluor), jak i struktury substratu, zwłaszcza typu i objętości grupy ochronnej obecnej w cząsteczce (Cbz, Boc, Bn) na strukturę produktu. Prolinole, gdzie atom azotu był podstawiony grupami Cbz lub Boc dawały, w reakcji z DAST lub Deoxofluorem, fluorowane aminofosfoniany – pochodne piperolidyny, piperolidyny i/lub oksazolidyno-2-onów, a reakcja przebiegała z utworzeniem azyrydyniowych produktów pośrednich. Analogiczna reakcja serynoli z grupami *N*-Cbz lub *N*-Boc prowadziła także do odpowiednich oksazolidyno-2-onów, ale z pochodnych seryny, pod wpływem odczynnika DAST, powstawały odpowiednie azyrydyny. Deoksyfluorowanie *N*-benzyloprolinoli prowadzi do diastereoizomerycznych estrów kwasów β -fluoropiperolidyno- α -fosfonowych, ale w analogicznych reakcjach *N*-benzyloserynoli tworzyły się fluorowane oksazolidyny.

Podobnie jak miało to miejsce w poprzednio omówionych publikacjach, tak i w tej, badania strukturalne przeprowadzone są bardzo starannie. Szkoda, że (ta uwaga odnosi się do wszystkich prac cyklu habilitacyjnego) badania eksperymentalne nie były wspomagane przez obliczenia stanów przejściowych reakcji, co mogłyby być kolejnym dowodem potwierdzającym prawdziwość postulowanych ścieżek reakcyjnych.

Podsumowując tę część, mogę stwierdzić, że dr Magdalena Rapp jest osobą samodzielną, biegłą w syntezie organicznej, potrafi stawiać sobie cele naukowe, natomiast sposób ich realizacji niezupełnie odpowiada obecnie obserwowanym trendom chemii organicznej. Habilitantka zmierzyła się dużymi wyzwaniami syntezy, jakimi wciąż są kontrola regio- i diastereo selektywności reakcji. Część otrzymywanych związków stanowi duże wyzwanie syntetyczne ze względu na obecność kilku grup funkcyjnych o zróżnicowanym charakterze w obrębie stosunkowo małej cząsteczki. Reakcje, w których bierze udział fluor nie zawsze przebiegają zgodnie z kanonem klasycznej chemii organicznej. Prace stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego mogą stanowić źródło informacji nie tylko o potencjale, ale również (a może przede wszystkim) o ograniczeniach testowanych metod.

To, czego wyraźnie brakuje w Autoreferacie to szerzej zarysowana perspektywa dalszego rozwoju naukowego Kandydatki i na ten temat chciałbym z Habilitantką porozmawiać podczas spotkania Komisji.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Magdalena Rapp prowadzi zarówno zajęcia laboratoryjne jak i ćwiczenia (proseminaria) związane tematycznie z szeroko rozumianą chemią organiczną i bioorganiczną zarówno w języku polskim jak i angielskim dla obcokrajowców.

Habilitantka jest współautorem skryptu „*Organic Chemistry for PREMED students*” a także aktywnie uczestniczy w zespole redagującym „*Skrypt dla rozpoczynających chemię organiczną*”, który już wkrótce ujrzy światło dzienne.

Do tej pory dr Rapp była promotorem pomocniczym w trzech przewodach doktorskich a także sprawowała opiekę merytoryczną nad 18 magistrantami. Działalność dydaktyczna Habilitantki została w 2014 roku wyróżniona nagrodą *Longo sed proximus intervallo*.

W roku 2004 uczestniczyła w pracach komitetu organizacyjnego konferencji *XIVth European Symposium on Fluorine Chemistry*, Poznań.

Podsumowanie

Materiał przedstawiony przez dr Magdalenę Rapp, jako rozprawa habilitacyjna, spełnia w mojej opinii kryteria formalne stawiane tego rodzaju rozprawom, w szczególności stawiane przez Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z dn. 14 marca 2003 roku oraz przez Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku. Wnoszę do Komisji do Sprawy Postępowania Habilitacyjnego dr Magdaleny Rapp powołanej przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów oraz do Rady Wydziału Chemii wnioszek o dopuszczenie dr Magdaleny Rapp do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Jednocześnie proszę Przewodniczącego Komisji o zaproszenie Habilitantki na posiedzenie Komisji celem rozmowy o jej dalszych planach i perspektywach rozwoju naukowego.

Maciej Kwiś

