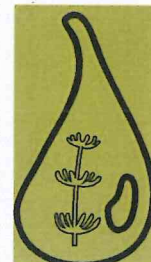




Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
Prof. Paweł Kafarski
e-mail: pawel.kafarski@pwr.edu.pl
web: <http://bioorganic.ch.pwr.wroc.pl>



Wrocław 12.08.2017

**Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr Agaty Marii PAWŁOWSKIEJ
„Synteza, reaktywność oraz zastosowanie fluorowanych fosfonianowych
analogów homofenyloalaniny i fenyloglicyny”**

Dysertacja mgr Agaty Pawłowskiej to przykład bardzo solidnej i ciekawej pracy z zakresu chemii związków fosforoorganicznych. Celem jaki postawiła sobie Doktorantka było użycie reakcji Kabaczniaka-Fieldsa dla syntezy diestrów *N*-podstawionych fosfonowych analogów fenyloglicyny i homofenyloalaniny zawierających całkowicie fluorowany pierścień fenyłowy, opracowanie metod usuwania reszt estrowych z grupy fosfonowej i benzyłowych podstawników z funkcji aminowej w tych produktach oraz synteza dipeptydów tych aminofosfonianów. Dodatkowo zbadana została podatność otrzymanych związków na substytucję nukleofilową w pierścieniu aromatycznym a także możliwość funkcjonalizowania nanorurek węglowych otrzymanymi aminofosfonianami. Wykonanie tych badań było pracochłonne i wymagało znacznej kreatywności. Otrzymane wyniki są bardzo interesujące, a w kilku przypadkach nieoczywiste. Do tych ostatnich należy reakcja wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej atomu fluoru w pierścieniu aromatycznym przez resztę acylową otrzymanego dipeptydu, oraz reakcja wymiany reszty benzyłowej na etylową podczas hydrolitycznego usuwania tej pierwszej w etanolu. Część badań została wykonana w trakcie krótkich staży w École Nationale Supérieure de Chimie w Montpellier (grupa Prof. Jean-Luc Pirata) i na Uniwersytecie w Trieście (grupa prof. Tatiany Da Ros). Doktorantka także zbadała aktywność cytostatyczną wybranych związków. Jest ona umiarkowana. Szkoda, że Pani mgr Agata Pawłowska nie zadała sobie nieco trudu i nie porównała uzyskanych wyników z podobnymi badaniami wykonanymi na innych grupach aminofosfonianów. W literaturze jest bowiem sporo doniesień na temat takiej aktywności produktów reakcji Kabaczniaka-Fieldsa.

Warto dodać, że części pracy poświęcone prezentacji celu badań, oraz opisowi wyników i eksperymentów napisane są ładną polszczyzną i zredagowane są bardzo dobrze. W częściach tych znalazłem bardzo nieliczne usterki redakcyjne.

Niestety mój entuzjazm związany z oceną pracy doktorskiej Pani mgr Agaty Marii Pawłowskiej znacznie studzi sposób w jaki napisany jest rozdział "Część literaturowa". I nawet nie chodzi tu o usterki edytorskie, jakich nie sposób uniknąć przy pisaniu dzieła o tak znacznej objętości (a zresztą nie jest ich wiele), ale o brak staranności w formułowaniu myśli i liczne błędy merytoryczne. Usterki edytorskie znalazłem na stronach: 49, 62, 66, 70, 77 i 250 i ich odszukanie pozostawiam Autorce.

Wstęp literaturowy jest po prostu chaotyczny i niezrozumiały jest klucz według którego zostały dobrane przykłady. I tak, na przykład, po podrozdziale omawiającym aktywność aminofosfonianów jako inhibitorów enzymów (1.6.1.6) pojawia się niepotrzebnie rozdział większy omawiający ich aktywność wobec trzech dodatkowych klas wybranych enzymów (rozdział 1.4). Co więcej, fragment poświęcony amoniakolizacji fenyloalaniny napisany jest bardzo źle. A oto przykłady niefortunnych sformułowań jakie znalazłem w tym jednostronnicowym podrozdziale:

- nie ma roślin fenylopropanoidowych (wszystkie rośliny natomiast produkują fenylopropanoidy);
- amoniakoliza nie wytwarza azotu i dwutlenku węgla;
- nie katalizuje ona również syntezy pochodnych fenylu – jest natomiast kluczowym enzymem w ścieżce metabolicznej, na której powstają związki aromatyczne;
- enzymowi temu zdecydowanie nie przypisuje się właściwości chwastobójczych – natomiast swego czasu był on (jak się okazuje niesłusznie) uważany za cel projektowania herbicydów

W części literaturowej pracy znalazłem też usterki i sformułowania niezręczne czy wręcz takie, z którymi w żaden sposób nie mogę się zgodzić. Są to błędy małe ale rażące i część z nich wymieniam poniżej. I tak, na przykład:

- Autorka numeruje związki omawiane w tej części ale numerów tych w ogóle nie używa w tekście. Utrudnia to czytanie pracy. Na przykład na str. 51 związek **1.40** nazywany jest w tekście enigmatycznie, bez odwołania do tego numeru, pochodną fenyloalaniny. Jest on jednak, podobnie jak wszystkie związki pokazane na rysunku 1.18, analogiem tego aminokwasu, a różni się od pozostałych tym, że nie jest fosfonianem;
- jeśli omawiane są aminofosfoniany o aktywnościach chwastobójczych to w omówieniu tym obowiązkowo powinny znaleźć się dwa, które znalazły szerokie zastosowanie w rolnictwie – glifozat (jest w tekście rozprawy z błędem w nazwie) oraz gufozyna (produkowany i sprzedawany, między innymi, przez Bayer Agro pod nazwą *Ignite*). Tego drugiego brak;
- rozdział 1.3.5.1 omawia cytotoksyczność aminofosfonianów, a nie aktywność przeciwnowotworową (od stwierdzenia cytotoksyczności do leczenia nowotworów jest jeszcze daleka i wyboista droga);
- nie bardzo rozumiem wybór omawianych metod syntezy aminofosfonianów, jest on dość arbitralny, a nawet zaryzykowałbym twierdzenie, że dziwny. W ogóle uważam, że lepiej byłoby krótko omówić metody syntezy aminofosfonianów zawierających fluor w szkielecie cząsteczki. Syntezie aminofosfonianów

poświęcone jest, bowiem, kilkanaście prac przeglądowych, oraz rozdział w książce pod redakcją H. R. Hudsona i W. P. Kuchara;

- wiem, że walczę z wiatrakami, ale powinno się pisać „liczba” a nie „ilość” komórek (chyba, że chodzi o masę komórek a tu tak nie jest);
- czy nie lepiej brzmi „tetraedryczna hybrydyzacja atomu fosforu sprawia...”, niż „Obecność tetraedrycznej hybrydyzacji atomu fosforu sprawia...”?
- Autorka na str. 43 pisze, że aromatyczne aminofosfoniany znalazły **szereg** potencjalnych zastosowań i podaje dwa odnośniki do prac oryginalnych (nie są to prace przeglądowe);
- w pracy używane jest pojęcie „*analogi fosfonianowe*”, choć w literaturze przedmiotu używa raczej słowa fosfonowe. Uważam, że można i tak. Natomiast na str. 47 dla nazwania fosfonianów diarylowych użyto sformułowania „diarylowe estry fosfonianowe” i to już nie jest prawidłowo;
- mechanizm działania hamującego resorpcję kości przez bisfosfoniany podany na str. 49 jest zbyt wielkim uproszczeniem;
- fosfonowy analog alaniny jest rzeczywistym, a nie potencjalnym inhibitorem racemazy alanylowej (str. 49);
- omawiając aktywność inhibitorową aminofosfonianów Pani mgr Agata Pawłowska niejednokrotnie pisze, że podwyższona aktywność konkretnych enzymów jest powodem różnych chorób – to także zbyt wielkie uproszczenie. Regulacja zakłóconej równowagi w aktywnościach enzymatycznych może dać efekt terapeutyczny, ale często nie wiadomo jaki jest molekularny mechanizm stanu patologicznego – a na pewno nie wywołuje go sam enzym;
- na str. 68 też jest zbyt skrót myślowy. Atom fluoru fluorowanych nanorurek nie może być zastąpiony związkami litoorganicznymi czy związkami Grignarda - może z nimi reagować.

Jak widać wstęp literaturowy został potraktowany trochę „po macoszemu”, a przecież to ważna część pracy i daje doktorantowi szansę wykazania się wiedzą. Odnoszę wrażenie, że Pani mgr Agata Pawłowska chciała we wstępie ująć krótko zbyt wiele informacji z różnych obszarów chemii i wyszło to źle. Utwierdza mnie w tym przekonaniu fakt, że część literaturowa poświęcona nanorurkom węglowym napisana jest dobrze.

Jak każdy recenzent mam kilka pytań jaki pojawiły się w trakcie czytania rozprawy.

- w reakcjach analogów fenyloglicyny z pochodną cysteiny obserwuje się silną stereoselektywność procesu – wygląda na to, że reaguje praktycznie jeden z enancjomerów. Wydajności reakcji wynoszą około 50% (lub mniej) i to jest logiczne. Coś jest źle w przypadku związku **5.e** bo tu wydajność reakcji jest 88%, a stereoselektywność dalej wysoka. Jak można wytłumaczyć tak silną stereoselektywność – czy jest to może wynik preferencyjnej izolacji jednego izomeru? Jakie są pozostałe komponenty mieszanin reakcyjnych przy wydajnościachh bliskich 50%?;

- Czy Doktoranka ma jakąś koncepcję jak powstają związki **5.20a-b**? Wynik tej reakcji jest, bowiem, nie tylko niespodziewany, ale trudny do wyjaśnienia (wygląda na to, że jest to proces red-ox);
- W widmie fosforowym związku **5.19a** obserwuje się singlet (a powinien być dublet). Istnieje możliwość, że wyizolowano jeden diastereomer;
- Z kolei w widmie związku **6.16g** niespodziewanie obserwowany jest dublet dubletów. Jak można to wytłumaczyć (szkoda, że widma tego nie ma w załączniku)?
- Szkoda, że nie próbowano usunąć reszty benzhydrylowej związku **4.16i** za pomocą delikatnej acidolizy – powinno to być łatwiejsze i dać lepsze wyniki niż hydrogenoliza.

Krytyczne uwagi nie umniejszają mojej pozytywnej oceny recenzowanej pracy doktorskiej Pani mgr Agaty Marii Pawłowskiej. Reasumując, stwierdzam, że przyszło mi recenzować bardzo ciekawą pracę doktorską opatrzoną niezbyt nieudanym wstępem literaturowym. Dysertacja Pani mgr Agaty Marii Pawłowskiej to solidny przykład pracy z zakresu chemii organicznej i spełnia ona warunki zarówno ustawowe jak i 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.

