



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Prof. Jacek Młynarski
Z-ca Dyrektora ds. Naukowych

01-224 Warszawa
ul. Kasprzaka 44/52
Tel. (22) 343 23 22
Fax.: (22) 632 66 81
jacek.mlynarski@icho.edu.pl

Ocena dorobku i osiągnięcia naukowego dr Magdaleny Rapp

Stereochemia reakcji otrzymywania analogów związków pochodzenia naturalnego

w sprawie przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego

Warszawa, 4 stycznia 2019

Przedstawione, jako podstawa wniosku o nadanie stopnia naukowego osiągnięcie, zostało opisane tytułem: *Stereochemia reakcji otrzymywania analogów związków pochodzenia naturalnego*. Przedstawiony temat jest zbyt ogólny i dalece nieprecyzyjny. Nie wskazuje też na zakres nowego osiągnięcia naukowego, bowiem wiele reakcji stosowanych do syntez związków naturalnych i ich *analogów* ma już swoje stereochemiczne opisy. Te dobrze znane obserwacje i reguły zastosowała pani dr Rapp do interpretacji przebiegu wybranych reakcji oraz dla wyjaśnienia przyczyn obserwowanej stereoselektywności w reakcjach otrzymywania wybranych związków. W szczególności interesujące było dla Autorki: „określenie wpływu obecności atomu fluoru lub atomu fosforu na przebieg reakcji substytucji, addycji, addycji/eliminacji oraz cykloaddycji wraz z ich wpływem na struktury powstałych produktów.” Wybrany tytuł miał być remedium na połączenie w jedną tematyczną całość badań wykonanych w latach 2011–2018 oraz 2006 i opublikowanych w dziewięciu artykułach (H1-H9), które stanowią podstawę wniosku habilitacyjnego. Na wstępie oceny zwracam uwagę na zbyt ogólnie zdefiniowany zakres badań, bowiem kluczowym zagadnieniem w czasie ewaluacji przedstawionego materiału, zgodnie z przedmiotową ustawą,¹ jest spójność koncepcyjna publikacji ale także ich znaczenie dla rozwoju dyscypliny.²

Niniejsza ocena zawierać więc będzie kolejno syntetyczne spojrzenie na przebieg dotychczasowej kariery naukowej dr Magdaleny Rapp, ocenę osiągnięcia naukowego i, co moim zdaniem najważniejsze przy ubieganiu się o stopień naukowy doktora habilitowanego, ocenę samodzielności naukowej Kandydatki.

¹ Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zm. W Dz. U. z 2005 r., nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2017 r. poz. 1789).

² Art. 16 Ustawy: Do postępowania habilitacyjnego może zostać dopuszczona osoba, która posiada stopień doktora oraz osiągnięcia naukowe lub artystyczne, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej lub artystycznej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową lub artystyczną.

Kariera naukowa dr Rapp związana jest z Wydziałem Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, gdzie w roku 2003 uzyskała stopień doktora nauk chemicznych. Promotorem pracy doktorskiej zatytułowanej "Synteza, własności spektralne oraz fotochemiczne pochodnych pirymidyny" był prof. dr. hab. Krzysztof Golankiewicz. W roku 2004 dr Rapp rozpoczęła dwuletni staż podoktorski w grupie prof. Stanisława Wnuka (Florida International University w Miami, USA), który później został przedłużony o dodatkowy staż naukowy (6 miesięcy w 2008 roku). Tematyka realizowana w ośrodku w Miami dotyczyła syntezy pochodnych zasad pirymidynowych kwasów nukleinowych. W czasie pobytu w grupie prof. Wnuka dr Rapp zainteresowała się także problematyką generowania difluorokarbenów i ich reakcji ze spiro-gemdifluorocyklopropylowymi pochodnymi nukleozydów. Rezultatem tych badań jest publikacja włączona do cyklu habilitacyjnego [H8, *Org. Lett.* 2006]. Należy zauważyć jednak, że autorami korespondencyjnym tej pracy są prof. Wnuk i prof. Dolbier, a dr Rapp umieszczona jest na piątym miejscu wśród sześciu autorów. Analiza dołączonych oświadczeń i zawartości merytorycznej publikacji wskazuje na jej zbyt luźny związek z tematyką badań i ideą samodzielnego wniosku habilitacyjnego. Praca finansowana była z grantu opiekuna naukowego i nie umieszczono w niej afiliacji dla polskiego ośrodka. Jest to klasyczna realizacja stażu podoktorskiego. Pominę tę pracę w dalszej ocenie.

Po powrocie ze stażu zagranicznego pani dr Rapp rozpoczęła w roku 2006 pracę na stanowisku adiunkta w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych kierowanym przez prof. Henryka Koroniaka. Połączyła doświadczenie zdobyte zagranicą (synteza pochodnych węglowodanowych jak i pochodnych nukleozydów) z zainteresowaniami grupy Mentora (reakcje fluorowania lub wprowadzanie grup zawierających więcej atomów fluoru i określenie konsekwencji stereochemicznych tych reakcji). W dołączonym autoreferacie przytacza Kandydatka przykłady publikacji będących rezultatem tych badań. I tak przykładowo, wyniki badań związanych z otrzymaniem fluorowanych eterów winylowych pochodnych alkoholi allilowych di-*O*-izopropylidenoheksosfuranozy oraz *O*-izopropylidenopentofuranozy opublikowane w roku 2014 (*J. Fluorine Chem.*) są warsztatowo bliskie tematyce rozprawy habilitacyjnej. W tym okresie (2008-2018) pracowała jako wykonawca w trzech grantach. Brak finansowania własnych badań i udział w różnorodnych tematycznie badaniach nie mógł motywować młodej uczonej do wykreowania swojego odrębnego pola.

Na całkowity dorobek publikacyjny Kandydatki składa się 17 prac opublikowanych w międzynarodowych czasopismach. Są wśród nich prace umieszczone w periodykach o niskim współczynniku oddziaływania (*Journal of Fluorine Chemistry*), ale też renomowane tytuły takie jak *Organic Letters*, z tym, że należy zaznaczyć, że jest to praca będąca rezultatem pobytu w ośrodku zagranicznym. Większość prac umieszczona jest w czasopismach o współczynniku IF z przedziału 2–3.5. Baza SCOPUS rejestruje około 120 cytowań dla tych prac z niewielkim udziałem autocytowań. Niewielka jest też zauważalność prac opublikowanych po roku 2011. Powyżej przytoczone liczby oraz indeks *h* o wartości 7, określiłbym jako dolną granicę oczekiwań stawianym kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego w dyscyplinie chemia.

Ocena osiągnięcia naukowego. Jak wspomniano, osiem oryginalnych artykułów stanowiących podstawę wniosku opublikowała Autorka w latach 2011–2018. Zasadność dołączenia dziewiętej

pracy **H8** oceniłem powyżej. W publikacji **H1** (*J. Fluorine. Chem.* 2014) dr Rapp przedstawiła syntezę *gem*-difluorowanych iminofosfonianów, a w kolejnej publikacji **H2** (*New J. Chem.* 2017) dodała syntezę pochodnych α,α -difluoro- β -aminofosfonianów. Reakcja β -ketofosfonianu z pierwszorzędowymi aminami prowadziła do mieszaniny dwóch form tautomerycznych odpowiednio enamino- oraz imino-, przy czym obie formy występowały w postaci dwóch izomerów *E/Z*. Badania zawarte w pracach **H1-H3** pozwoliły na określenie wpływu grupy fosfonianowej na geometrię wiązania podwójnego oraz równowagę form tautomerycznych w mieszaninie imino-/enaminofosfonianów. Obserwacje i wnioski wykorzystano w syntezie fosfomycyny (**H3**, *J. Fluorine. Chem.* 2015). W pracy **H4** (*Appl. Surf. Sci.* 2013) przedstawiono badanie stereoselektywności reakcji addycji/eliminacji perfluorowanego propenu (HFP) z cząsteczką cukru (diacetonianu- α -D-glukofuranozy) i określenie geometrii wiązania podwójnego w powstałych produktach. Określono, że jako główny powstał izomer (*E*), a za przyczynę stereoselektywności reakcji uznali autorzy właściwości stereoelektronowe cząsteczki nukleofila. Zaznaczyć jednak należy, że dość mało dowodów przedstawiono na udowodnienie tej tezy. Do ustalenia struktury otrzymanych izomerów zastosowane zostały z dużym kunsztem nowoczesne techniki spektralne. Czwarta praca (**H4**) odbiega koncepcyjnie od poprzednich, a w dołączonym oświadczeniu dr hab. Anna Sz wajca, która jest autorem korespondencyjnym, stwierdza, że jej wkład w powstanie pracy „polegał na opracowaniu koncepcji pracy i postawieniu hipotezy”. Dla formalności przytoczę też cytaty z oświadczenia dr Marty Szewczyk – autorki korespondencyjnej pracy **H2** – która pisze, że jej udział „polegał na częściowym opracowaniu koncepcji pracy”. Przywołuję te cytaty jako bardziej przydatne w ocenie autorstwa koncepcji badań aniżeli procentowe wartości podawane w oświadczeniach.

Kolejne prace przedstawiają obserwacje stereochemii addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej. Autorka badała produkty reakcji addycji fosforynu dietylu do optycznie czystych pochodnych aldehydu (*R*)-glicerynowego oraz do grupy karbonylowej *O*-izopropylideno-pentofuranozy utlenionej w pozycji C-3 lub C-5 (**H5**, *Phosphorus, Sulfur And Silicon And The Related Elements*, 2017). Autorzy stwierdzili, że diastereoselektywność reakcji addycji zależała od wpływu stereoelektronowego pierścienia 2,2-dimetylo-1,3-dioksolanowego, co jest dość oczywistą obserwacją. W publikacji **H6** (*RSC Adv.* 2018) określano diastereoselektywność katalizowanej zasadą addycji fosforynu dietylu (reakcji Pudovika) do grupy karbonylowej aldehydów i aldimin otrzymanych z prolinalu i serynalu. Zauważono, że pod wpływem tosylamidu w środowisku zasadowym następuje przekształcenie grupy hydroksylowej, w wyniku czego powstają odpowiednie α -tosylamidofosfoniany. Autorem korespondencyjnym tej publikacji jest dr Tomasz Cytlak, który stwierdza, że jego udział polegał na „autorstwie pomysłu badań” – dr Magdalena Rapp uczestniczyła w realizacji tych badań.

W kolejnej z listy, ale datowanej wcześniej, wyraźnie bardziej samodzielnej pracy **H7** (*J. Fluorine. Chem.* 2011) przedstawia dr Rapp badanie stereoselektywności addycji związków magnezoorganicznych do di-*O*-izopropylidenoheksyfuranozy oraz *O*-izopropylideno-pentofuranozy. Na wstępie przeprowadzono syntezę dwóch serii trzeciorzędowych alkoholi allilowych, fenyloacetylenkowych oraz benzyłowych powstałych w wyniku reakcji optycznie czystych ketonów cukrowych z odczynnikami Grignarda lub odpowiednim związkiem litoorganicznym. We wszystkich przypadkach wyizolowano pojedynczy diastereoizomer o konfiguracji *D-allo* lub *D-rybo*, co jest zgodne ze standardowymi modelami. Ponadto, w pracy

przedstawiła Autorka badanie wpływu grupy sąsiadującej na reakcje z odczynnikami fluorującymi w pochodnych *O*-izopropylideno-*D*-gliceraldehydu, di-*O*-izopropylidenoheksofuranoy i *O*-izopropylidenopentofuranoy. W ostatniej pracy **H9** (*RSC Adv.* 2018) przedstawiła opis udziału grup sąsiednich w reakcjach α -hydroksyfosfonianowych pochodnych proliny i seryny z DAST oraz z innymi odczynnikami fluorującymi. Wynikiem badań było również opracowanie metody deoksyfluorowania fosfonianowych posiadających pierścieni pentofuranoy oraz wolną grupę OH przy atomie węgla C-5. Pani dr Rapp badała też reakcje α -hydroksyfosfonianowych pochodnych prolinalu oraz serynalu z różnymi odczynnikami fluorującymi jak DAST, Deoxofluor oraz PyFluor.

Przedstawione badania są bardzo rzetelnym wkładem na nauki, rozszerzają wiedzę na temat reakcji wprowadzania podstawników zawierających atomy fluoru do cząsteczek, a także przewidywania wpływu obecności atomu fluoru lub atomu fosforu na przebieg reakcji substytucji. Jednak powyższy skrótowy opis zainteresowań badawczych pani dr Magdaleny Rapp wykazuje moim zdaniem dość silne przywiązanie do prac prowadzonych w macierzystym zespole i trudność w wykreowaniu własnej, odrębnej tematyki badawczej. Z pewnością miał na to wpływ wspomniany wcześniej brak własnych funduszy na badania i pozostawanie pod wpływem Mentora, który jest współautorem wszystkich ocenianych prac. W pięciu pracach pani dr Rapp jest autorką korespondencyjną, w pozostałych czterech jej udział w powstawaniu koncepcji nie jest jednoznaczny. Doceniając próby usamodzielnienia się, muszę jednak wytknąć istotne słabości niniejszego wniosku. Prowadzenie samodzielnych badań bez grantu NCN lub równoważnego jest obecnie praktycznie niemożliwe, a pozyskanie środków badawczych jest uzależnione od dorobku zebranego uprzednio i dobrej pozycji naukowej. Kandydatka nie zdobyła dotychczas żadnego grantu badawczego, a zebrany dorobek może być skromny w kolejnych konkursach grantowych.

Bardzo pozytywnie oceniam pracę dydaktyczną dr Rapp na I i II stopniu studiów. Bardzo istotne jest też jej zaangażowanie w dwa przewody doktorskie. Podziw wzbudza opieka nad przygotowaniem osiemnastu prac magisterskich, chociaż muszę zauważyć, że powinno to być opisane w materiałach jako promotorstwo prac.

Konkludując, 17 prac w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, brak wykładów na zaproszenie, niewielka liczba cytowań badań i nieliczne recenzje przygotowane dla czasopism naukowych to bardzo skromny rezultat w konfrontacji z najlepszymi kolegami z tego pokolenia w Polsce. Z drugiej zaś strony przedstawione do oceny prace, a w szczególności autorstwo pięciu artykułów z dobrze zarysowaną własną koncepcją naukową może być podstawą postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Mając na uwadze tryb dalszego postępowania, wnoszę o spotkanie z Kandydatką podczas spotkania Komisji, które mam nadzieję będzie okazją do upewnienia się co do naukowej samodzielności dr Magdaleny Rapp.

