

Prof. dr hab. Piotr Kiełbasiński
Koordynator Działu Chemii Organicznej
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk
ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź
Tel: (42) 680 32 13; Fax.: (42) 680 32 61
E-mail: piokiel@cbmm.lodz.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr Marty Siedlarek

pt.:

***Synteza α -aminofosfonianów pochodnych pirolo-2-karboksyaldehydu
i 5-nitrofurfuralu oraz ich właściwości fito- i ekotoksykologiczne***

Kwasy aminofosfonowe są od wielu lat przedmiotem dużego zainteresowania z uwagi na ich różnorodną aktywność biologiczną i zastosowanie w medycynie oraz w agrochemii. Stąd też, synteza tego typu pochodnych zawierających różnorodne podstawniki jest przedmiotem wielu ukazujących się nadal publikacji. Należy jednak zwrócić uwagę, że ich zastosowanie w agrochemii wymaga dużej ostrożności ze względu na ich niejednokrotnie wysoką ekotoksyczność, co osłabia możliwości ich stosowania jako środków ochrony roślin, a więc związków wybiórczo niszczących na przykład chwasty, bez negatywnego wpływu na rośliny użyteczne. Z tego względu istnieje konieczność prowadzenia badań poświęconych określeniu toksyczności nowo syntetyzowanych pochodnych kwasów aminofosfonowych, będących potencjalnymi herbicydami. Przedstawiona do recenzji praca pani mgr Marty Siedlarek wpisuje się w ten aktualny nurt, stanowiąc jednocześnie fragment badań prowadzonych w Katedrze Chemii Organicznej w zespole kierowanym przez pana profesora Jarosława Lewkowskiego. Przedmiotem zainteresowania Doktorantki stała się synteza oraz badanie właściwości cytotoksycznych i fitotoksycznych nowych związków aminofosfonowych zawierających różne układy heterocykliczne.

Recenzowana dysertacja różni się w formie od tradycyjnych tym, że zasadniczą jej część stanowią, wymienione na wstępie pracy i załączone w postaci kopii, cztery publikacje wieloautorskie, których Doktorantka jest współautorką. Publikacjom tym towarzyszy pięć zróżnicowanych rozdziałów, pomyślanych jako wprowadzenie literaturowe oparte na 23 pozycjach cytowanych, rozdział „Badania własne” omawiający skrótowo poszczególne

publikacje, „Życiorys oraz przebieg pracy naukowej”, opis pozostałej „Działalności naukowej” oraz „Oświadczenia współautorów publikacji” dotyczące ich udziału w poszczególnych artykułach. Muszę przyznać, że taka formuła rozprawy doktorskiej nie jest przeze mnie odbierana zbyt pozytywnie. Uważam bowiem, że odbiera ona doktorantowi możliwość logicznego przedstawienia w języku polskim własnych osiągnięć. Z drugiej jednak strony ułatwia recenzentowi ocenę prac już raz zrecenzowanych przed opublikowaniem ich w czasopiśmie. Do tej opinii wrócę jeszcze w dalszej części recenzji.

Na część, uznaną przeze mnie jako literaturowa, składa się pięć podrozdziałów, z których każdy stanowi charakterystykę biologiczną bardzo różnych związków. Choć ich wybór wydaje się na pierwszy rzut oka nieco przypadkowy, to jednak można go zrozumieć w świetle pewnych analogii strukturalnych z badanymi później związkami. I tak, wśród herbicydów glifosat jest pochodną kwasu aminofosfonowego, pedimetalina i mezotrion zawierają grupę nitrową, podobnie jak TNT i nitrofurany. Z pozostałych, szczególną uwagą obdarzyła Doktorantka pochodne pirolu i wreszcie, co zrozumiałe, aminofosfoniany, dla których dokonała również skrótowego przeglądu metod syntezy. Podrozdziały 9 i 10, zatytułowane odpowiednio „Metodologia badań eko- i fitotoksycznych” i „Metodologia badań cytotoksykologicznych” które, jak sądzę, miały przybliżyć czytelnikowi charakterystykę podstawowych testów stosowanych w tych badaniach, są napisane nieco niekonsekwentnie. W wielu miejscach odnosi się wrażenie, że prezentują one nie tylko podstawowe zasady, ale też i badania przeprowadzone już przez Doktorantkę i współpracujących z nią biologów z AJD w Częstochowie. Z tego względu zastanawiam się, czy nie powinny one być umieszczone jako część „Badań własnych.”

Podsumowując, ten fragment pracy uważam za generalnie dobrze usystematyzowany i ciekawie napisany. Mam jednak kilka dotyczących go uwag krytycznych.

- Niektóre wzory i schematy zawierają błędy i braki. Np., na rys. 3, str. 11, we wzorze sulkotrionu brakuje atomów tlenu w grupie sulfonowej; na rys. 5, str. 12, niepotrzebna jest struktura przestrzenna MTBE, bo nie ma w nim centrum stereogenicznego.
- Na str. 15, wiersze 2 i 4 od dołu oraz na str. 17, wiersz 3 od góry – brak fragmentów zdań, co czyni tekst niezrozumiałym.
- Schemat 2 na str. 17: brak atomów tlenu w pięciu wzorach; dodatkowo w drugim wzorze powinno być PCl_2 a nie PCl_3 . Podobnie w Schemacie 3 i 5 brak atomów tlenu we wzorach.

- Kilkakrotnie (m.in. str. 17 i 19) cytowana jest publikacja: [Kudzin, 1994], której nie ma w spisie literatury. Chyba chodzi o pracę: „Kudzin, Z. H. (1996)”.
- „Nowo syntetyzowane aminofosfoniany *posiadały właściwości selektywne*”, mam wrażenie, że konstrukcja zdania nie jest właściwa – czy właściwości mogą być selektywne, czy raczej aminofosfoniany powinny być selektywne lub odznaczać selektywnością. Nb.: „nowo syntetyzowane” należy pisać rozdzielnie.
- Zauważyłem kilka „literówek”, których tu nie wymieniam.

Kolejna, najważniejsza część rozprawy, liczące w sumie tylko siedem stron „Badania własne”, stanowi bardzo zwięzły przewodnik po załączonych czterech oryginalnych publikacjach zamieszczonych w znaczących czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Analizując wyniki badań własnych Autorki chciałbym podkreślić obszerny zakres wykonanych badań. Na ten fragment dysertacji składa się sześć podrozdziałów. Trzy z nich dotyczą syntez aminofosfonianów, w tym dwa pochodnych pirolu i jeden pochodnych *p*-nitrofuranu. Dwa kolejne opisują badania właściwości eko- i fitotoksycznych zsyntetyzowanych aminofosfonianów i wreszcie ostatnia - badania właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych jedynie aminofosfonianów z ugrupowaniem 5-nitrofurylowym. I tak, publikacja nr 1, omówiona w p. 11.1. i 11.4. obejmuje syntezę sześciu 2-pirolowych pochodnych aminofosfonianów dimetylu, otrzymanych z wydajnościami 53-81 % i badanie ich fito- i ekotoksyczności, przeprowadzonych na dwudziestu wysiewkach owsa i rzodkiewki oraz na bakteriiach *Allivibrio fischeri* i małżoraczkach *Heterocypris incognuens*. Podobny jest zakres badań pięciu nowo zsyntetyzowanych 2-pirolowych pochodnych aminofosfonianów difenyli, otrzymanych z wydajnościami 57-82 % (publikacja nr 2, omówiona w p. 11.2. i 11.4.). Publikacja nr 3, omówiona w p. 11.3. i 11.5. opisuje syntezę sześciu, nieopisanych dotąd, 5-nitro-2-furylowych pochodnych aminofosfonianów dialkilu i diaryli, otrzymanych z wydajnościami 45-73 % i, podobne jak poprzednio, poddanych badaniom biologicznym. Z kolei publikacja nr 4 to opis syntezy czterech dodatkowych 5-nitro-2-furylowych pochodnych aminofosfonianów dialkilu i diaryli oraz badanie wszystkich dziesięciu związków tego typu pod kątem ich właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych.

W wyniku badań Autorka wykazała zależność właściwości biologicznych od struktury nowo otrzymanych pochodnych aminofosfonianów i stwierdziła, że generalnie są one dość toksyczne zarówno dla roślin, jak i skorupiaków i bakterii. Dowodzi to słuszności opisanych

na wstępie założeń, iż niezbędne jest wykonywanie badań toksykologicznych nowych związków dla uniknięcia niepożądanych efektów w trakcie ich praktycznego stosowania. Rozważając zaś wyniki badań aktywności antybakteryjnej i cytotoksycznej, to należy zauważyć że, mimo interesujących właściwości niektórych pochodnych wobec szczepów gronkowca złocistego, wykazanie dla nich niekorzystnie bliskich wartości MIC i IC₅₀, również wymusza traktowanie ich z dużą ostrożnością.

Zakres przeprowadzonych badań był bardzo szeroki. Wyniki są na tyle zróżnicowane, że nie da się ich choćby skrótowo podsumować. Nie taki jest zresztą cel recenzji; tym bardziej, że Autorka bardzo zwięźle opisała to we własnym „Podsumowaniu”. Ograniczę się więc tylko do hasłowego wymienienia osiągnięć, które uważam za godne podkreślenia.

- Opracowanie nowej i skutecznej procedury syntezy aminofosfonianów difenyłu, polegającej na reakcji fosforynu difenyłu z tworzonymi *in situ* iminami.
- Synteza nieopisanych dotąd 5-nitro-2-furylowych pochodnych aminofosfonianów, które dotąd uważane były za niemożliwe, bądź co najmniej bardzo trudne, do otrzymania.
- Jako że Doktorantka jest chemiką, można było domniemywać, że Jej praca ograniczała się do (i tak obfitych) działań związanych z syntezą nowych pochodnych. Jednak kilka odbytych przez Nią kilkutygodniowych staży w AJD wyraźnie wskazuje, że brała Ona aktywny udział i w tych bogatych i wszechstronnych badaniach biologicznych. Zamieszczone opisy doświadczeń i dyskusja wyników świadczą o Jej swobodnym poruszaniu się w tym zakresie.

Pracę uzupełnia rozdział „Literatura cytowana” liczący 23 odnośniki (co nie jest liczbą powalającą) jako podstawa części literaturowej oraz rozdział „Działalność naukowa” opisujący udział pani mgr Marty Siedlarek w realizacji projektu NCN i zawierający wykaz publikacji niewchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Co warto podkreślić, jest ich aż cztery, uzupełnionych o 37 komunikatów konferencyjnych! Świadczy to o bardzo dużej aktywności naukowej Doktorantki.

Oceniając uzyskane przez Doktorantkę wyniki należy podkreślić ich oryginalność i wartość merytoryczną, czego dowodem może być fakt, iż część z nich stała się przedmiotem czterech publikacji zamieszczonych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (sumaryczny IF = 11.464, co daje średnią 2.9 na publikację, zaś suma liczby punktów ministerialnych 115, co daje średnią 28.8 pkt. na publikację). Co prawda są to publikacje wieloautorskie, ale oświadczenia współautorów wyraźnie wskazują na istotny udział pani mgr Marty Siedlarek

w ich powstaniu; poza oczywistym udziałem promotora, pana prof. Jarosława Lewkowskiego oraz promotora pomocniczego, pana dr. Rafała Karpowicza, sprawujących bezpośrednią opiekę nad Doktorantką, udział pozostałych współautorów dotyczy wyłącznie badań biologicznych. Trzeba również dodać, że przedstawione w dysertacji rezultaty świadczą o samodzielności i dużej zręczności Autorki w wykonywaniu niełatwych prac eksperymentalnych z wymagającymi substratami i reagentami oraz o dobrym opanowaniu metod analitycznych. Nie oceniam tutaj części doświadczalnej pracy, bo jej jako takiej nie ma, a wszystkie eksperymenty opisane zostały szczegółowo w załączonych publikacjach i podlegały z pewnością surowemu osądowi recenzentów czasopism.

Korzystając z przywileju recenzenta, pozwolę sobie jednak na kilka uwag krytycznych i komentarzy dotyczących „Badań własnych” i całej pracy.

- Nie mogę całkiem pozytywnie ocenić strony edytorsko-redakcyjnej rozprawy. Pomijając liczne „literówki”, których nie będę tutaj wymieniał, niektóre fragmenty mają postać niezbyt umiejętnego tłumaczenia na język polski angielskich tekstów publikacji, przypominającego coś na kształt „Googlowego translatora.” Nie jest żadną tajemnicą, że publikacje pisze przede wszystkim promotor; dobrze byłoby zatem gdyby Doktorantka miała możliwość przedstawienia pełnej, spójnej i napisanej ładną polszczyzną (która nam coraz bardziej zanika!) wersji. Jej brak wspiera wspomnianą wcześniej moją mało entuzjastyczną opinię na temat przyjętej formuły rozprawy, opartej na skompletowaniu oryginalnych publikacji. Jako przykłady błędów językowych mogą posłużyć: zdanie ze str. 27, wiersz 2 od góry: „różnica między obliczonym a znalezionym elementem %”; str. 27, wiersz 10 od góry: „pochodzące aminofosfoniany”; str. 28, wiersz 4 od góry: „produkty zidentyfikowałam poprzez Spektroskopie”; czy wreszcie „eteryczny kompleks BF_3OEt_2 ” w wierszu 10 na tej samej stronie.
- We wzorze **4a-e** (Schemat 7 na str. 27) niepotrzebne jest podwójne wiązanie $\text{C}=\text{N}$.
- W spisie publikacji na str. 6, wśród autorów pierwszej pracy zabrakło R. Karpowicza!
- Opinia do dyskusji: w wielu miejscach Autorka stosuje do aldehydów nazwę „karboksyaldehydy” (w tym w tytule rozprawy). Według mojej wiedzy, prawidłowa jest nazwa „karboaldehdy”, co znajduje swoje potwierdzenie zarówno w wydanej w roku 1979 zbiorczej publikacji PTChem pt. „Nomenklatura związków organicznych,” w części C na str. 17 i 18, a także w najnowszym

tłumaczeniu IUPAC-owskiej „Blue Book” w rozdziale P-66.6.1, str. 858/859. Być może Autorka zasugerowała się handlową nazwą „Pyrrole-2-carboxaldehyde” (Aldrich) która została użyta nawet w publikacji nr 1 (str. 915)! Nie stawiam tutaj zarzutu, chociaż uważam, że powinny nas obowiązywać ustalone reguły nazewnictwa, a nie dziwne niekiedy nazwy handlowe.

W podsumowaniu stwierdzam, że oceniana praca wnosi znaczący wkład w dziedzinie syntezy nowych pochodnych kwasów aminofosfonowych i badania ich różnych właściwości biologicznych. Przedstawione w recenzji uwagi krytyczne które, z uwagi na moją rolę jako recenzenta, musiały zostać wyartykułowane, głównie dotyczą strony formalnej i redakcyjnej lub nomenklatury, nie wpływają na ogólną pozytywną ocenę rozprawy. Uzyskane wyniki oraz sposób ich interpretacji i prezentacji dowodzą dużej wiedzy Autorki w dziedzinie syntezy organicznej i, jak można mniemać, również umiejętności prowadzenia niektórych badań biologicznych, nabytej przy współpracy z AJD.

W związku z powyższym uważam, że recenzowana praca doktorska spełnia wszelkie wymagania stawiane tego typu rozprawom przez Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (z późniejszymi zmianami) i niniejszym występuję z wnioskiem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie pani mgr Marty Siedlarek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 11 marca 2019 r.

