

dr hab.  
JANUSZ MADAJ  
profesor nadzwyczajny UG

Gdańsk, 02.02.2017r.

**Recenzja pracy doktorskiej  
mgr inż. Agaty Ptaszek-Budniok**

**pt.: Badania nad otrzymywaniem N-podstawionych tionokarbaminianów alkilowych, jako nowych donorów grup osłaniających**

Przedstawiona mi do recenzji praca Pani mgr inż. Agaty Ptaszek-Budniok pt.: *Badania nad otrzymywaniem N-podstawionych tionokarbaminianów alkilowych, jako nowych donorów grup osłaniających*, została zrealizowana w Katedrze Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej pod opieką naukową Profesora Wiesława Szeji i dr inż. Anny Kasprzyckiej.

Synteza związków cukrowych bezspornie należy do jednych z najtrudniejszych. Mimo, że rozwijana jest od ponad stu lat nadal poszukiwane są nowe metody pozwalające na otrzymywanie produktów o ściśle określonej strukturze z jak największą wydajnością. Z grubsza biorąc syntezę cukrów można by podzielić na dwa działy. Pierwszy dotyczący syntezy wiązania glikozydowego. Drugi polegający na opracowaniu warunków wprowadzania i zdejmowania grup ochronnych. Mnogość i podobieństwo grup hydroksylowych w cząsteczce cukrów sprawiają, że to zadanie wbrew pozorom nie należy do prostych. Przy wyborze grup ochronnych należy brać pod uwagę nie tylko wydajności reakcji zakładania i ich usuwania ale również np.: selektywność, wpływ na reaktywność (uzbrojony i nieuzbrojony donor i akceptor glikozyłu) czy choćby efekt kierujący podstawnika w sąsiedztwie anomerycznego atomu węgla. W tym ważnym nurcie lokuje się dysertacja Pani mgr inż. Agaty Ptaszek-Budniok.

Pracę należy uznać za raczej obszerną. Doktorantka przedstawiła ją na ponad 220 stronach. Posiada ona typowy układ dla prac doktorskich z zakresu chemii. Składa się na nią m.in. Wstęp literaturowy (42 strony), Omówienie wyników (40 stron) Część eksperymentalną (70 stron). Ponadto dołączone zostały Wyniki badań biologicznych. Co jednak bardzo ważne rozmiar pracy nie wynika z nadmiernego opisu doniesień literaturowych, a jest efektem ogromu prac badawczych przeprowadzonych przez Doktorantkę.

Zawiera ona 200 odnośników literaturowych. Ich dobór świadczy o dobrej znajomości tematyki, a to że wiele z nich pochodzi z okresu po roku 2000 świadczy, że Autorka dobrze orientuje się również w najnowszej literaturze.

Część literaturowa stanowi zwięzły ale czytelny opis wykorzystania grup eterowych w chemii węglowodanów i to zarówno w przypadku anomerycznej grupy hydroksylowej jak i grup nicianomerycznych. Ponadto zawiera krótki opis tionokabaminianów.

W rozdziale tym uwagę moją zwrócił zapis nazw soli. Pojawia się on na stronie 11 i na wielu dalszych i jest stosowany konsekwentnie. Autorka pisze m.in. „triflan iterbu (III)”, a powinno być „triflan iterbu(III)” – wartościowość metalu w solach powinna być podawana w nawiasie półokrągłym bez odstępów (NOMENCLATURE OF INORGANIC CHEMISTRY, IUPAC Recommendations 2005).

Ponadto, w Tabeli 3 na stronie 14 w pozycji 1 i 2 z tych samych substratów powstaje taki sam produkt, przy czym raz Autorka określa go jako produkt z inwersją, a raz z retencją konfiguracji. Czy jest to tylko zwykła pomyłka czy Doktorantka miała jeszcze jakiś inny zamysł?

Kolejny rozdział zawiera Omówienie wyników. Tematycznie podzielony jest on na trzy części: reakcje z udziałem tionokarbaminianów *N*-alkilowych, tionokarbaminianów *N*-arylowych (ta część biorąc pod uwagę temat pracy może trochę dziwić) i fragmentu opisującego reakcję przegrupowania tionokarbaminianów. Opisy prac przeprowadzonych przez Doktorantkę są bardzo czytelne i w większości nie pozostawiają wątpliwości. Ich analizę ułatwiają zamieszczone tabele. Z drugiej strony stanowią one też problem tej pracy. Ich numeracja jest permanentnie niewłaściwa, co w niektórych przypadkach prowadzi wręcz do konsternacji i wymaga od czytelnika szczególnej uwagi.

Do tej części mam również kilka uwag. Na stronie 50 Doktorantka przywołuje wartość  $pK_a$  DBU jako 12, nie podając ani źródła literaturowego tej wartości ani dla jakiego rozpuszczalnika została ona wyznaczona. Z samej wartości można się domyślać, że chodzi tu o roztwór wodny [Karl Kaupmees, Aleksander Trummal, and Ivo Leito, *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87*, 385–395]. Jednak reakcje, które prowadziła autorka pracy nie przebiegały w wodzie, więc wątpliwe wydaje się podawanie takiej wartości. Raczej wskazane byłoby podanie wartości dla rozpuszczalników organicznych dla których ta wartość jest znacznie wyższa [np. Ivari Kaljurand, Agnes Kutt, Lilli Soovali, Toomas Rodima, Vahur Maemets, Ivo Leito, and Ilmar A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019-1028].

Na stronie 51 autorka pisze „..... reakcja była prowadzona w łaźni ultradźwiękowej, w celu zwiększenia powierzchni kontaktu między reagentami.” Prosiłbym o informację na czym Doktorantka oparła tę sugestię.



Schemat 78 na tronie 56 też budzi wątpliwość. Doktorantka opisując go stwierdza, że w ramach ścieżki „a” protonowaniu ulega atom siarki. Jednak z rysunku wynika, że protonowany jest atom azotu. Jak więc jest faktycznie?

Moje duże zainteresowanie wzbudziła Tabela 12 na tronie 62 (i dalsze). Zawiera ona wyniki reakcji glikozylacji, gdzie obok wydajności pojawia się kolumna zawierająca stosunek molowy powstających anomerów. Niestety jej opis jest dosyć lakoniczny. Jedyna informacja znajduje się nad nią i mówi o tym, że stosunek anomerów wyznaczony został techniką U-HPLC. W pracy nie udało mi się odnaleźć żadnych informacji dotyczących tych rozdziałów. Nie wiadomo jaka kolumna była użyta, jaki był skład fazy ruchomej, no a przede wszystkim jakiego użyto detektora. Te informacje zdecydowanie pozwoliłyby odnieść się do tego fragmentu pracy i byłyby użyteczne z punktu widzenia możliwości ich powtórzenia w innych rozdziałach.

Przyznam, że bardzo mi się podoba ostatnia część tego rozdziału dotycząca przegrupowania tiono-tiolowego i jego wykorzystania w przypadku syntezowanych związków. Ten pomysł pojawił się jako wynik badania mechanizmu przegrupowania. Podczas prac syntetycznych Doktorantka zauważyła, że głównemu produktowi *N*-alkilowej pochodnej karbaminianu towarzyszy często produkt uboczny. Konsekwentne badania tego problemu pozwoliły stwierdzić Autorce, że jest to produkt przegrupowania tiono-tiolowego. Postanowiła Ona wykorzystać tę reakcję do otrzymania szeregu sulfidów. Trzeba obiektywnie stwierdzić, że świadczy to o dużej dojrzałości Pani Agaty jako syntetyka. Umiejętność wykorzystania pojawiających się podczas planowych prac „wątków ubocznych” wskazuje na świetne wykształcenie preparatywne, co niewątpliwie jest też zasługą promotorów.

Jednak i w tej części Doktorantka nie ustrzegła się błędów nomenklaturowych. O ile w nagłówku tabeli (Tabela 25, strona 88) pojawia się określenie „sulfidów”, o tyle w tekście uparcie Autorka używa nazwy siarczki (nazwa soli nieorganicznych). Jednak zgodnie z nomenklaturą związków organicznych „Analogi chalkogenowe nazywa się ogólnie sulfidami, R-S-R’..” (Nomenklatura Związków Organicznych, Rekomendacje IUPAC i Nazwy Preferowane 2013).

Po tej części pojawia się rozdział zatytułowany Wnioski. Zawiera on podsumowanie uzyskanych wyników i biorąc pod uwagę, że obejmuje on raczej spostrzeżenia, a nie wnioski zatytułowałbym go Podsumowanie.

Kolejny fragment pracy to opis eksperymentów. Zawiera on procedury wykorzystane do syntezy poszczególnych produktów. Już w Wiadomościach ogólnych (strona 92) pojawia się informacja, z którą trudno mi się zgodzić. „Masy molowe otrzymanych związków potwierdzono metodą spektrometrii

masowej...” Spektrometria mas pozwala na określenie masy cząsteczkowej, a nie molowej (Witold Danikiewicz, Zaawansowane metody ustalania budowy związków organicznych, 2015). Nie rozumiem też dlaczego np. na stronie 100 i dalszych przy wyliczonych wartościach mas podawana jest jednostka  $[M]^{-1}$ . Ponadto część analiz masowych wykonano techniką MS a inne HRMS. Chciałbym zapytać, czy był jakiś klucz doboru jaki związek analizowano jaką metodą. A może były jakieś inne przesłanki? Przyznam się też, że chętnie usłyszałbym w części dyskusji publicznej, już po autoreferacie, opinię Doktorantki na temat wykorzystania współczesnych technik spektrometrii mas do analizy mono-, oligo- i polisacharydów.

Pracę zamykają załączone wyniki aktywności zsyntezowanych związków w stosunku do grzybów drożdżopodobnych i patogenów roślin. Ich wyniki nie są jak to określa autorka pracy jednoznaczne i trudno znaleźć zależność pomiędzy budową a aktywnością. Być może aby wyciągnąć bardziej jednoznaczne wnioski należałoby jak sugeruje Doktorantka przeprowadzić powtórne i rozszerzone badania cytotoksyczności otrzymanych związków. Czytając tę część trudno nie odnieść wrażenia, że została ona dołączona do pracy w sposób dosyć przypadkowy, ponieważ trudno znaleźć związek pomiędzy taką tematyką a tematem pracy. Nie oznacza to jednak, że oceniam to negatywnie. Zdaję sobie sprawę z tego, że nasze możliwości projektowania leków na podstawie struktury są dosyć ograniczone i nadal najlepszą metodą są badania przesiewowe, które być może doprowadzą, niejako przypadkowo, do odkrycia kolejnych środków do walki z mikroorganizmami.

W tym fragmencie moją uwagę przykuła informacja o miejscu wykonania badań biologicznych. Badania aktywności przeciwgrzybiczej wykonywane były w dwóch ośrodkach. Zastanawia mnie dlaczego przy jednym podano nazwisko wykonującego, a przy drugim odnośnik literaturowy (strona 171)?

Z obowiązku recenzenta muszę wymienić niektóre inne zauważone błędy i niefortunne zwroty:

Str.

- 5 Jest „za” powinno być „na”.
- 6 Jest „HJ” powinno być „HI”.
- 7 Jest „Wiliamsona” powinno być „Williamsona” – Alexander Williamson.
- 8 Na schemacie 5 jest octan rtęci(II) w tekście autorka wspomina trifluorooctan rtęci(II).
- 11 Nie rozumiem sformułowania „trifluorometanosulfoniany soli metali”.
- 12 Tabela 1, zawarte w nich wzory produktów są dosyć niezrozumiałe (trudno odgadnąć co oznacza „n” we wzorach).
- 21 Sformułowanie „do skomplikowanych podstawionych eterów tritylowych” należy uznać raczej za mało szczęśliwe.
- 22 Różna pisownia grupy „*tert*-butylo-di-metylosililowej”.
- 23 Jest „nie zbyt” powinno być „niezbyt”.
- 24 Wymieniane są grupy ochronne takie jak „acetalowa, izopropylidenowa....” To ta sama grupa osłon.
- 26 „w obecności soli metali, takich jak węglan czy tlenek...”, tlenek trudno uznać





- za sól.
- 28 Jest „nie toksyczny” powinno być „nietoksyczny”; jest „Innym metodą...” powinno być „Inną metodą...”.
- 42 Jest „ekwiwalenta” powinno być „ekwiwalentu”.
- 44 Pierwszy akapit przyznam się, że jest bardzo mało zrozumiały.
- 53 „.....w obecności soli  $\text{NaHCO}_3$  absorbującej  $\text{HBr}$ .....” Trudno się zgodzić z tym stwierdzeniem, gdyż nie wydaje się aby to była absorpcja.
- 57 „....., że większa objętość cząsteczki nie wpływa na wydajność reakcji...” To sformułowanie należy raczej uznać za niefortunne.
- 58 „...alkohole posiadające wiązanie nienasycone...” raczej np. wielokrotne.
- 61 Jest „...alkilowania pochodne monosacharydów” powinno być „pochodnych”.
- 63 Trudno mi się zgodzić, że osłony acetylowe należą do niestabilnych.  
Brak konsekwencji w pisowni deoksycukrów (raz z myślnikiem raz bez).
- 65 W pierwszym akapicie wymieniane są własności biologiczne tionokarbaminianów. Być może wskazane byłoby podanie jakiegoś odnośnika literaturowego.
- 71 Sformułowanie „...ułożeniem wolnej grupy hydroksylowej...” można uznać za niezbyt fortunate.
- 74 Jest „elektrono donorowymi” powinno być „elektronodonorowymi”.
- 76 Wielkość pierścienia (piranozowy lub furanozowy) trudno uznać „konfiguracją pierścienia”.
- 82 „..... tiokarbaminiany .... kontaktowano z żelazem krzemionkowym w toluenie.” To chyba niezbyt fortunate sformułowanie.
- 87 Przywoływany jest schemat 89 ale to chyba tzw. czeski błąd i raczej chyba chodzi o schemat 98.
- 89 Jest „bez zapachowym” powinno być „bezzapachowym”.
- 94 i dalsze „wydzielono.... stosując układ rozpuszczalników C, D i E” Czy należy to rozumieć, że rozdziału dokonano jednocześnie w tych trzech układach, czy raczej następowało to oddzielnie i należałoby napisać „C, D lub E”?
- 163 Jest „wyły” powinno być „były”.
- 170 Tabela 51 – wydajność 6305?
- 174 „W poniższych tabeli 50.....”. Powinna być liczba pojedyncza bo to jedna tabela i na dodatek jak to powszechne w tekście pomyślono jej numer bo chodzi o Tabelę 52.
- 177 „Na podstawie Tabeli 52 przygotowano zestawienie sumy związków aktywnych.....”. Niejasne sformułowanie. Czy autorce chodziło o to, że w tabeli przygotowano zestawienie? Pomyliła Ona też numer tabeli bo powinna to być Tabela 54.
- 187 „Uzyskane wyniki są lepsze w porównaniu z uzyskanymi dla BEAS-B2 trochę lepiej ponieważ.....”. Niejasne sformułowanie.
- 215 Literatura cytowana jest w sposób dosyć dowolny. Część odnośników po cytowaniu kończy kropka (np. 67 czy 68), część przecinek (np. 38), a część nie ma żadnego znaku przestankowego (np. 41 czy 44). Ponadto część odnośników posiada pierwszą i ostatnią stronę artykułu (np. 39 czy 40), a część tylko pierwszą (np. 43 czy 51). Niestety nie udało mi się sprawdzić całej cytowanej literatury ale wrywkowe przejrzanie jej pozwoliło mi stwierdzić, że są w niej błędy jak choćby w pozycji 60 – jest „... *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 14” a powinno być „*J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2281-2285”.

Jak widać lista wymienionych potknięć może świadczyć o nie do końca starannej korekcie wykonanej przez Doktorantkę. Chciałbym jednak podkreślić, że wspomniane uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej dysertacji.

Biorąc to wszystko pod uwagę, mogę z przekonaniem stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim w art.13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595), z późniejszymi zmianami. Zatem wnoszę do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr inż. Agaty Ptaszek-Budniok do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

