

Recenzja (2) rozprawy doktorskiej mgr Tomasza Deptuły zatytułowanej „Wpływ podstawników polieterowych na aktywność biologiczną analogów kurkuminy”

Przedmiotem oceny jest rozprawa zaprezentowana w formie oprawionego tomu, autorstwa Tomasza Deptuły z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, zatytułowana „Wpływ podstawników polieterowych na aktywność biologiczną analogów kurkuminy”, datowana: Warszawa 2016. Strona tytułowa zawiera informację, że jest to rozprawa doktorska „napisana pod kierunkiem dr hab. Beaty Gruber prof. dr hab. Adama Krówczyńskiego”. Natomiast nigdzie nie znajdujemy informacji że jest to kolejna wersja rozprawy doktorskiej; obie noszą datę: Warszawa 2016, więc są bez szczegółowych porównań zawartości, nierozróżnialne. Wyemitowanie dwu rozpraw o identycznej stronie tytułowej lecz różnej treści jest postępowaniem zdecydowanie nagannym i bezdyskusyjnie wymaga korekty umożliwiającej wprowadzenie właściwych zapisów w dokumentacji przewodu doktorskiego.

Układ treści jest nietypowy dla prac doświadczalnych, nie zawiera mianowicie wyraźnie wydzielonych części: przeglądu literatury przedmiotu badań, opisu badań własnych i części eksperymentalnej. Ważne z punktu widzenia konstrukcji logicznej tezy opisy syntez są podzielone pomiędzy rozdziały: „Materiały i metody” oraz „Wyniki”, co skutkuje nieuzasadnionymi powtórzeniami oraz zamieszaniem w numeracji związków. Struktura kurkuminy w postaci odrębnego rysunku pojawia się w pierwszej części trzykrotnie: jako rys. 1 (str. 16); rys 3 (str. 19) i rys. 16 (str. 38). Numeracja znacznej części nowych związków otrzymanych przez doktoranta jest podwójna (cyfry rzymskie oraz cyfry arabskie). Wydaje się, że format prezentacji tezy opartej na materiale doświadczalnym jest ustalony ale oceniany przypadek wskazuje że moc tradycji nie jest wystarczająca i potrzebny jest normatyw.

Doktorant uporczywie mija się z faktami dotyczącymi historii chemicznego podmiotu jego badań. We wstępie informuje nas, że pierwszej syntezy chemicznej kurkuminy dokonał prof. Wiktor Lampe, podając dwa cytaty literaturowe: do pracy przeglądowej BB Aggarwala (*Trends in Pharm. Sci.*, 2008) i oryginalnej pracy W. Lampego z 2013 w *Berichte*. Informacja ta jest błędna – pierwsze doniesienie o pełnej syntezie kurkuminy zostało zaprezentowane przez prof. W. Lampe na posiedzeniu Akademii Nauk w Krakowie w dniu 7 maja 1917 roku a rok później ukazała się publikacja „Synthese von Curcumin” [*Ber.* 51(2):1347-1355 (1918)]. W literaturze najczęściej cytowane są w odniesieniu do syntezy wcześniejsze publikacje z udziałem Janiny Miłobędzkiej [B. 43 (1910) i B. 46 (1913)], w których „tylko” potwierdzono strukturę, ale to nie powód żebyśmy te błędy utrwalali. O życiu i dziele prof. W. Lampe pisali m.in. pracownicy Wydziału Chemii UW: Irena Chmielewska, Jadwiga Smolińska, Krystyna Kabzińska i Janusz Wasiak, więc nie jest to wiedza niedostępna. W bibliografii (poz. 7), cytując publikację z *Berichte* autor używa błędnego tytułu niemieckiego czasopisma, co prowokuje do dalszych uwag na temat tego zbioru informacji. Przedstawiony spis jest, najgłodniej rzecz ujmując, niejednolity w formie i nie przystaje do żadnego z

akceptowanych przez czasopisma formatów. Autor musi być tego świadom, załączając do dysertacji dwa artykuły w których opracowaniu brał udział – posługują się one dwoma różnymi zapisami literatury cytowanej ale konsekwentnie utrzymanymi w ramach określonej konwencji redakcyjnej. Zastosowany w dysertacji sposób cytowania prac wieloautorskich: Nazwisko i wsp., powinien być zmieniony na pełną listę autorów, zgodnie ze standardem ACS. Natomiast nie stosuje się obecnie rozwiniętych tytułów czasopism, co praktykuje autor. Przy tej okazji wychodzi na jaw, że BBActa (poz. 43 i 45) ma dwa różne łączniki w tytule (AT i AND). Czasopismo „Toxicological Apply in Pharmacology” (poz. 51) oczywiście nie istnieje bo sprzeciwiają się temu reguły gramatyki. Pary nazwisk pierwszych autorów (anglosaskich!) doktorant łączy spójnikiem „i” lub „i” (poz. 77, 100, 101, 104) a czasem „and” (poz. 114, 141, 144). Pozycja 102 zawiera błąd w tytule pracy. Błędnie lub niekonsekwentnie podane są niektóre tytuły czasopism (poz. 7, 124, 125). Artykuł z numerem 119 jako jedyny z kategorii wieloautorskich przywołuje aż cztery nazwiska współautorów. Łacińskie nazwy roślin powinny być pisane kursywą (poz. 2, 17). W sumie – spis wymaga przerobienia na „cywilizowany” format, najlepiej standard American Chemical Society, dla chemików bezdyskusyjny.

Zasadniczym osiągnięciem doktoranta jest zaprojektowanie i otrzymanie dwu grup nowych pochodnych kurkuminy: 1) polieterowych, rozpuszczalnych w wodzie, do badań aktywności biologicznej (7 pochodnych) oraz 2) eterów n-oktylowych, hydrofobowych, z przekształconym w nowy pierścień heterocykliczny układem 1,3-diketonu, do badań zjawisk ciekłokrystaliczności (19 pochodnych). Wszystkie nowe związki zostały zsyntetyzowane według znanych metod w analogicznej sekwencji syntetycznej: najpierw otrzymywano metodą O-alkilowania Williamsona di- lub tri-podstawione aldehydy benzoesowe z odpowiednimi podstawnikami eterowymi, następnie kondensowano je w warunkach opracowanych przez Pabona z acetyloacetonem, do pochodnych kurkuminy a potem, tylko w przypadku eterów n-oktylowych, prowadzono następcze cyklizacje z pochodnymi hydrazyny lub hydroksyloaminy. Autor zapanował nad prezentacją syntezy pierwszej grupy pochodnych – siedmiu polieterów hydrofilowych, natomiast z dziewiętnastoma pozostałymi zupełnie mu się to nie udało. Syntezy pochodnych n-oktylowych przedstawia schemat (Rys. 24) na stronie 56. Cztery wyjściowe aldehydy benzoesowe sfunkcjonalizowano przez eteryfikację bromkiem n-oktylu (brak opisu tych reakcji), otrzymując pięć substratów do kondensacji z acetyloacetonem. Otrzymane nowe pochodne kurkuminy (5) poddawano kondensacjom z typowymi nukleofilowymi odczynnikami azotowymi funkcjonalizującymi grupy karbonyłowe, otrzymując: pirazole (5), metylopirazole (5) i oksazoliny (5). Wszystkie wymienione związki oznaczone są na schemacie cyframi arabskimi od 1 do 29, natomiast nowe związki prezentowane za pomocą danych spektralnych ^1H NMR oraz wyników analiz elementarnych, na stronach 57 – 58 mają oznaczenia numeryczne rzymsko-arabskie które w żaden sposób nie korespondują z numerami na schemacie! Ponadto schemat na str. 56 jest w całości błędny, przypisując poszczególnym transformacjom chemicznym oznaczonym strzałkami (wszystkim, bez wyjątku) niewłaściwe odczynniki. Korekta konieczna.

W ogólnej części dysertacji (str. 6 – 37) doktorant przywołuje i komentuje różne opinie zaczerpnięte z literatury. W sytuacji, gdy każdego roku pojawia się około tysiąca publikacji na temat kurkuminy, recenzent nie zamierza wszczynać sporu na temat wyboru poszczególnych pozycji. Jednak fakt, że doktorant nie cytuje licznych opracowań monograficznych i przeglądowych, w których podejmowane są pewne próby ocen zbiorczych i uogólnień wyników dotychczasowych badań, budzi pewne zdziwienie. Podobnie, pobieżne traktowanie zagadnień syntezy podstawowego układu 1,7-diarylo-hept-1,6-dieno-3,5-dionu pozostawia pewien niedosyt; synteza Pabona cieszy się zasłużoną popularnością jako przepis preparatywny ale w ciągu ponad 40 lat od jej opublikowania miała też konstruktywnych krytyków i twórcze rozwinięcia.

Dyskutując zaczerpnięte z literatury modyfikacje strukturalne kurkuminy doktorant rozważa warianty struktury rodników monosemikarbazonu kurkuminy, przedstawiając dwa z nich graficznie na stronie 22 (Rys. 5), jako rzekome struktury rezonansowe. W rzeczywistości, dwukierunkowa strzałka „rezonansowa” wskazuje dwie odrębne struktury chemiczne, których zróżnicowanie jest efektem dwu diametralnie różnych procesów chemicznych: tautomerii amidowo-imidowej semikarbazonu oraz dwu regioselektywnych transferów rodnika wodorowego w wyniku homolitycznego rozszczepienia wiązań –O-H w fenolowej grupie hydroksylowej. Przedstawione na rys. 5 wzory reprezentują po prostu różne, izomeryczne indywidua chemiczne.

Podsumowując, przedstawiony do oceny tekst wymaga korekty redakcyjnej, w wyniku której uporządkowane zostaną (jako minimum) dwa zbiory informacji: 1) prezentacja grupy nowych, hydrofobowych pochodnych kurkuminy; oraz 2) spis literatury cytowanej.



Prof. dr hab. Grzegorz Grynkiewicz

Warszawa, 09-10-2016