prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 4grudnia 2018

Recenzja
pracy doktorskiej mgr Beaty Łukasik, zatytułowanej
„Synteza nowych chiralnych bloków budulcowych i ich zastosowanie w syntezie cyklopentanoidów”

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Beaty Łukasik zrealizowana została w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi w prestiżowej grupie badawczej Prof. dr hab. Mariana Mikołajczyka. Rolę promotora pomocniczego pełnił dr inż. Remigiusz Żurawiński.

Grupa badawcza, w której Doktorantka realizowała swoją pracę posiada wieloletnie, bogate doświadczenie w badaniach dotyczących syntezy organicznej, stereochemii, a także chemii związków siarki i fosforu. Stanowiło to doskonałą podstawę do uzyskania wartościowych wyników. Ubiegając nieco konkluzję recenzji, można stwierdzić, że w rezultacie powstała rozprawa o wysokiej wartości merytorycznej, co potwierdzone zostało faktem ogłoszenia części wyników w postaci sześciu publikacji zamieszczonych w bardzo dobrych bądź prestiżowych periodykach.

Praca doktorska mgr Łukasik dotyczy bardzo interesujących i aktualnych zagadnień związanych ze stereoselektywną syntezą prostanoidów i ich analogów. Istotnym elementem w badaniach Doktorantki były próby opracowania metodologii syntetycznych charakteryzujących się tzw. ekonomiką atomową, etapową i redox. Ma to istotne znaczenie w opracowaniu procesów technologicznych ukierunkowanych na otrzymywanie nowych terapeutyków. W ten nurt działalności naukowej doskonale wpisuje się recenzowana rozprawa.

Pod względem formalnym, tej bardzo obszernej pracy nadany został klasyczny układ treści, przy czym Części Literaturowej poświęcono 45 stron, badaniom własnym 40 stron, a

części eksperymentalnej 42 strony. W końcowej części pracy zamieszczono listę 105 pozycji literatury przedmiotu, a także streszczenia i wykaz nowych związków otrzymanych przez Doktorantkę. Pracę rozpoczyna zwięzły wstęp zarysowujący założenia i cel badań, którym były konstrukcje chiralnych bloków budulcowych mogących mieć zastosowanie w syntezie biologicznie aktywnych cyklopentanoidów, w tym izomerów rosaprostolu i neplanocyny A.

W części literaturowej rozprawy Doktorantka dokonała systematycznego opisu znanych syntez prostaglandyn i ich analogów, włączając do dyskusji także istotne z punktu widzenia aktywności biologicznej kwestie stereochemiczne. Początkowy jednak fragment opisu literaturowego poświęcony został nowoczesnym trendom syntezy organicznej w postaci poszukiwania takich przemian i transformacji, które minimalizują powstawanie odpadów i są w szerokim sensie tego słowa ekonomiczne energetycznie i etapowo. Tę część rozprawy uważam za bardzo interesującą i bez wątpienia wysoce inspirującą do wzięcia zawartych w niej idei i przykładów pod uwagę w projektowaniu indywidualnych rozwiązań. Kolejne podrozdziały systematycznie opisują metodologie syntetyczne stosowane w konstrukcji prostanoidów, w tym takich analogów prostaglandyn, które przy zachowanym lub wzmocnionym profilu farmakologicznym, wykazywały by zwiększoną trwałość i mniejszą toksyczność. Umiejętnie zachowano w tekście optymalną proporcję pomiędzy szczegółami syntetycznymi a konsekwencjami biologicznymi, co pozwoliło na sformułowanie ważnych merytorycznie wniosków o zależnościach pomiędzy strukturą a mechanizmami metabolicznymi. Zapoznanie się z tekstem ułatwiają klarowne schematy, standardowo zawierające zestawy stosowanych reagentów, a czasem również wydajności poszczególnych etapów. Autorka czyni starania, aby w charakterystyce kolejno omawianych strategii syntetycznych uwypuklić ich cechy związane z ekonomiką materiałową, operacyjną i energetyczną.

Rozdział ten napisany został, w mojej opinii, spójnie i interesująco. Zawiera systematycznie zgrupowane istotne informacje o rodzajach stosowanych dotychczas transformacji syntetycznych zmierzających do konstrukcji prostaglandyn i ich analogów w celu uzyskania oczekiwanego profilu farmaceutycznego.

Ogólnie, opis literatury przedmiotu oceniam bardzo pozytywnie. Jest on obszerny i wielowątkowy, lecz logicznie skonstruowany i interesująco napisany, dowodząc dobrej orientacji Autorki w uprawianej tematyce.

Następujący kolejno rozdział Badań Własnych rozpoczyna krótkie przypomnienie głównych celów poszukiwań, przy czym za punt wyjścia potraktowano podsumowanie dotychczas stosowanych w syntezie prostaglandyn strategii, spośród których za najbardziej

rozwojową i efektywną uznano metodykę wykorzystującą reagenty fosforoorganiczne, opracowaną w zespole Prof. Mikołajczyka. W zamyśle, miała ona doprowadzić do stereoselektywnej syntezy znanego leku przeciwwrzodowego rosaprostolu, mogącego występować w postaci czterech stereoizomerów. Istotnym elementem wybranej strategii było zastosowanie eleganckiego zabezpieczenia (+)-kamforą odpowiedniego dihydroksycyklopenten-2-onu. Kolejne manipulacje syntetyczne, obejmujące m.in. reakcję olefinowania Hornera–Wadswortha–Emmonsa, stereoselektywne uwodornienie i reakcję aldolową, doprowadziły do konstrukcji pojedynczego stereoizomeru rosaprostolu z niezłą wydajnością, pomimo konieczności przeprowadzenia wielu etapów. Warto w tym miejscu zauważyć, że opracowana metodyka ma charakter uniwersalny i pozwala na syntezę pozostałych stereoizomerów, przy zastosowaniu tego samego modułowego substratu. Obszernie omówiono następnie modyfikacje opisanej wyżej strategii syntetycznej, pozwalające na eliminację szeregu jej uciążliwości i umożliwiające ograniczenie liczby etapów. Za szczególnie interesujące uważam udane wykorzystanie acetonidu aldehydu D-glicerynowego, jako promotora chiralności. Co prawda następująca potem ozonoliza usuwała pomocnik chiralny, zmniejszając nieco ekonomikę atomową, lecz zastosowana modyfikacja umożliwiła lepsze różnicowanie diastereomerów. Bardzo rzetelnie potraktowana została kwestia stereochemii kluczowych związków pośrednich. Wstępnie, konfigurację absolutną zaproponowano stosując technikę elektronowego dichroizmu kołowego wspomaganą komputerową symulacją widm. Pomimo akceptowalnie dobrej zgodności wyników, włożono wiele wysiłku, aby rezultat ten potwierdzić strukturalną analizą rentgenowską. Wystawia to doskonałe świadectwo wnikliwości badawczej Doktorantki.

Kolejnym poważnym wyzwaniem badawczym była synteza enancjomerów neplanocyny A, ważnego inhibitora hydrolazy S-adenozynohomocysteiny. Kluczowymi substratami w elegancko zrealizowanych syntezach były otrzymane wcześniej enancjomeryczne aldehydy. Istotnym etapem było wprowadzenie do cząsteczki fragmentu adeniny, co umożliwiła reakcja Mitsunobu.

Mając na uwadze korzyści, które wiązałyby się z możliwością dysponowania w syntezie prostaglandyn uniwersalnym blokiem budulcowym w postaci odpowiednio skonstruowanego fosfonianu cyklopenten-2-onu, rozpoczęła Doktorantka studia nad jego otrzymywaniem, stosując różnorodne przemiany syntetyczne i skutecznie modyfikując stosowane metody. Ten fragment pracy znakomicie ilustruje wysokie zdolności eksperymentalne i gruntowną wiedzę Autorki o syntezie organicznej. Niezrażona napotkanymi trudnościami, modyfikuje skutecznie poszczególne etapy przemian, swobodnie

wykorzystując najnowsze metody i narzędzia syntezy organicznej, nie stroniąc przed użyciem trudnych, a często niebezpiecznych, w stosowaniu reagentów i odczynników. Przykładem niech tu będzie synteza amidu Weinreba z wykorzystaniem trójmetyloglinu czy preparacja azozwiązków z udziałem azydku tosylu. W rezultacie tak wnikliwych badań opracowana została atrakcyjna metodyka syntezy uniwersalnego bloku budulcowego w postaci fosfonianowej pochodnej oznaczonej w pracy numerem **135** w siedmiu etapach z dobrą wydajnością całkowitą, wynoszącą 15% przy wykorzystaniu kwasu D-izoaskorbinowego jako taniego substratu chiralnego. Potencjał syntetyczny kluczowej pochodnej został następnie zilustrowany szeregiem reakcji modelowych, w wyniku których otrzymane zostały związki posiadające odpowiednio umieszczone podstawniki, co doskonale rokuje na dalszy pozytywny rozwój tej metodologii.

Merytoryczną część rozprawy kończy opis procedur syntetycznych i zestawienie danych analitycznych wszystkich otrzymanych związków, przy czym substancje nowe scharakteryzowane zostały w sposób szczególnie skrupulatny, co warte jest pozytywnego odnotowania.

Podsumowując ocenę rezultatów eksperymentalnych zaprezentowanych w rozprawie, można z przekonaniem stwierdzić, że są one bardzo wartościowe, w istotny sposób wnoszące wkład do metodologii syntetycznych w obszarze konstrukcji prostaglandyn i ich analogów.

Tekst rozprawy przygotowany został w zasadzie poprawnie. Jej część literaturowa jest obszerna, spójna i zredagowana kompetentnie na wysokim poziomie merytorycznym. Badania Własne stanowią doskonały przykład efektywnej realizacji ambitnego projektu naukowego. Praca napisana jest profesjonalnie, posiada czytelną szatę graficzną i wolna jest, w mojej opinii, od poważniejszych uchybień merytorycznych. Z obowiązku recenzenta, odnotować można liczne przeoczenia literowe i stylistyczne, których obszerną listę postaram się przekazać Doktorantce w dniu obrony pracy. Można też wspomnieć, iż Schemat 27 opatrzony jest podpisem „Synteza Limaprostu", chociaż finalny związek przedstawia cząsteczkę zabezpieczoną grupami *tert*-butylodimetylosililowymi. Zastanawiające jest także podawanie stałych sprzężenia dla singletów grup metylowych kamfory w przypadku opisu widm ^{1}H NMR (np. str. 110). Nie popieram także prowadzenia przepisów preparatywnych w formie bezosobowej.

Przytoczone powyżej drobne uwagi mają jedynie charakter edycyjny i w niczym nie umniejszają mojej wysoce pozytywnej oceny ogólnej pracy.

Stwierdzam zatem, że w mojej opinii dysertacja całkowicie spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem

składam do Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi wniosek o dopuszczenie rozprawy mgr Beaty Łukasik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, mając na uwadze bardzo wysoką wartość naukową zgromadzonych rezultatów, w znaczący sposób poszerzającą wiedzę o metodach syntetycznych mogących mieć zastosowanie w chemii prostaglandyn i ich analogów, popartą faktem zamieszczenia części z nich w sześciu prestiżowych publikacjach, stawiam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Zbigniew Czarnocki

Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii – ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
tel. 022 822 09 75; centr. 022 822 02 11; fax 022 822 59 96
e-mail: dziekan@chem.uw.edu.pl www: http://www.chem.uw.edu.pl
Bank Millenium S.A. 12 1160 2202 0000 0000 6084 9173 NIP 525-001-12 -66