



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 13 maja 2015

**Recenzja pracy doktorskiej Pana mgr inż. Mirosława Dygasa, zatytułowanej
„Asymetryczna synteza alkaloidów z rodziny *Erythrina*”**

Przedłożona do recenzji praca doktorska Pana mgr inż. Mirosława Dygasa została zrealizowana w Instytucie Chemii Organicznej PAN, a jej opiekunem był Prof. dr hab. Zbigniew Kałuża. Zarówno wysoka ranga naukowa ośrodka, w którym wykonano pracę, jak i osoba Promotora pozwalają oczekiwać dobrej jakości zaprezentowanych wyników, co istotnie znajduje swe potwierdzenie po bliższym zapoznaniu się z rozprawą.

Wpisuje się ona we wciąż intensywnie uprawianą tematykę konstrukcji złożonych układów heterocyklicznych występujących w związkach naturalnych, stanowiących istotne elementy strukturalne pochodnych o znaczeniu farmakologicznym.

Pracy nadano klasyczny układ treści. Liczy ona 99 stron, z których 36 przypada na przegląd aktualnego stanu wiedzy w uprawianej przez Doktoranta dziedzinie. Badania własne obejmują 24 strony, a część eksperymentalna zamieszczona jest na 18 stronach. Pracę kończy spis 126 pozycji cytowanej literatury. Rozprawę rozpoczyna interesująco napisany wstęp, w którym Autor scharakteryzował występowanie w przyrodzie oraz rolę, jaką w medycynie pełnią alkaloidy *Erythrina*. We wstępie zawarto też krótką charakterystykę dotychczasowych osiągnięć macierzystej grupy badawczej w dziedzinie syntezy tych alkaloidów, zwracając uwagę na możliwość kontynuacji badań i modyfikacji metodologii syntetycznej przez uproszczenie procedur i zastosowanie innych niż dotychczas stosowane, substratów chiralnych.

Część literaturowa koncentruje się głównie na zagadnieniach syntetycznych, przy czym opis rozpoczyna przegląd metod konstrukcji szkieletu erytrinianowego, zarówno w wariantach prowadzących do produktów racemicznych, jak i stereoselektywnych. Wiele uwagi poświęcił Autor różnorodnym sposobom indukcji chiralności porównując ich efektywność i prostotę realizacji. Przytoczone zostały interesujące przykłady syntez

konkretnych alkaloidów a najciekawsze rozwiązania transferu chiralności zostały szczegółowo omówione.

Ogólnie, przegląd literatury, aczkolwiek nieco monotony, gdyż ograniczony ściśle do kwestii syntetycznych wąskiej wszak grupy związków, sprawia wrażenie kompletnego i merytorycznego, dowodząc dobrej orientacji Doktoranta w uprawianej tematyce.

Następujący kolejno rozdział Badań Własnych poświęcony jest głównie opisowi efektywnie zrealizowanej syntezy (+)-eryzotramidyny, alkaloidu będącego już przedmiotem studiów syntetycznych różnych grup badawczych, w tym Zespołu macierzystego Autora. W odróżnieniu jednak od prac wcześniejszych, korzystających z kwasu L-winowego jako źródła chiralności, Doktorant rozpoczął swą syntezę od kwasu L-jabłkowego, chociaż motywacja merytoryczna dla tej modyfikacji ograniczona została po podkreślenia elementu nowości obranej drogi.

Żmudne transformacje syntetyczne zostały przez Autora szczegółowo opisane, a pojawiające się w międzyczasie nieoczekiwane trudności, zmuszające do korekty obranej drogi, poddane zostały wnikliwej analizie mechanistycznej. Poszczególne etapy przemian były też starannie optymalizowane w celu zapewnienia wysokiej wydajności i czystości stereochemicznej produktów. W rezultacie oczekiwana (+)-eryzotramidyna otrzymana została dwiema różnymi ścieżkami syntetycznymi z wysoką wydajnością sumaryczną ok. 10%, choć spora liczba etapów i konieczność stosowania różnorodnych grup zabezpieczających i specjalistycznych reagentów może ograniczyć atrakcyjność aplikacyjną zaproponowanych procedur.

W kolejnej fazie badań skoncentrowano się na syntezie wybranych prekursorów do otrzymywania tzw. dienoidowych alkaloidów *Erythrina*, które stanowią ich liczną podgrupę. Do tego celu Autor zamierzał wykorzystać reakcję Hecka biegnącą w warunkach redukcyjnych, a substratem w niej miał być odpowiedni jodek winylowy, którego syntezę już opanowano wcześniej. Niestety, pomimo wielokrotnych prób nie udało się zrealizować tego zadania, albowiem jedynymi dającymi się scharakteryzować związkami finalnymi były produkty dimeryzacji i trimeryzacji jodku.

W sumie jednak udana synteza (+)-eryzotramidyny dwiema różnymi metodami stanowi istotne osiągnięcie Doktoranta, całkowicie upoważniające do ubiegania się o uzyskanie stopnia doktorskiego.

Podczas realizacji pracy Autor wykazał się nie tylko dobrą orientacją w bieżącej literaturze chemicznej w obszarze syntez alkaloidów *Erythrina*, ale także operatywną wiedzą w zakresie ogólnej chemii organicznej. Przede wszystkim jednak dowiódł swej biegłości w

realizacji złożonych, wieloetapowych transformacji syntetycznych, a za istotne osiągnięcie uważam opracowanie efektywnej metody metylowania załoczonych sterycznie alkoholi trimetylosililodiazometanem wobec sit molekularnych.

Ogólnie praca napisana jest w sposób przystępny i klarowny, co w połączeniu ze staranną szatą graficzną, czyni pracę przyjazną w odbiorze.

Tekst wolny jest od poważniejszych błędów merytorycznych a pewna liczba omyłek i niezręczności językowych nie wpływa znacząco na jego pozytywną ocenę. Autor nie stroni jednak od stosowania żargonu pseudonaukowego, czego jednym z przykładów jest kilkakrotnie pojawiający się w tekście termin „przerób wodny”, który recenzentowi pamiętajacemu barwne lata 70-te ubiegłego wieku, nieodparcie kojarzy się z innym terminem stosowanym wówczas do określenia dziennego przerobu pralni chemicznej. Można też zasugerować Autorowi, aby w przyszłości pominął jednostkę przy podawaniu wartości skręcalności właściwej analizowanej substancji (nawet, jeśli niektóre czasopisma to tolerują). Za niewłaściwe uważam także prowadzenie opisu wykonanych przez siebie eksperymentów w formie bezosobowej. Nie do końca oczywista była też dla recenzenta informacja, że wyniki badań zaprezentowane w rozprawie zostały opublikowane w tegorocznym numerze *Journal of Organic Chemistry*. Współautorem tej pracy jest istotnie Doktorant, ale dotyczy ona syntezy antypodu optycznego (+)-eryzotramidyny, na dodatek z kwasu L-winowego. Co prawda, związek występujący w publikacji pod numerem 12 jest tożsamy chemicznie ze związkiem 15 z rozprawy, ale jest to jego enancjomer. Zapewne, doświadczenia zdobyte przy transformacjach syntetycznych tych związków były dla Autora wysoce pomocne, ale winno być to jaśniej omówione w pracy.

Podsumowując stwierdzam, że dysertacja Pana mgr inż. Mirosława Dygasa posiada dobrą wartość merytoryczną i zawierając bogaty materiał doświadczalny wnosi wkład do syntetycznej chemii organicznej azotowych heterocykli naturalnych.

W mojej opinii dysertacja ta spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem składam do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN wnioski o dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Czarnocki