



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ

POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Dr hab. Agnieszka Szumna, Prof. Nadzw.
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa
Tel. (22) 3432007
Fax.: (22) 632 66 81
E-mail: agnieszka.szumna@icho.edu.pl

Warszawa, 2016-04-04

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Norberta Gajdy

Rozprawa doktorska mgr. Norberta Gajdy zatytułowana "Synteza związków zawierających dwie jednostki sacharozowe" wykonana została na Instytucie Chemii Organicznej PAN pod kierunkiem prof. dr hab. Sławomira Jarosza. W konstrukcji założeń pracy i w jej eksperymentalnej realizacji Doktorant wykorzystał wieloletnie doświadczenia eksperymentalne zespołu prof. Jarosza w chemii sacharozy, doświadczenia w chemii związków makrocyklicznych oraz wstępne wyniki uzyskane przez dr. Bartosza Lewandowskiego podczas realizacji jego pracy doktorskiej w macierzystym zespole. Wyniki te wskazywały, że związki makrocykliczne zawierające w swojej budowie jedną jednostkę sacharozy mogą kompleksować różnego rodzaju kationy, w tym również chiralne kationy organiczne z umiarkowaną selektywnością. Dodatkowo, wstępne wyniki wskazywały, że możliwe jest również uzyskanie związków makrocyklicznych zawierających dwie jednostki sacharozy. Zatem rozszerzenie zakresu badań o inne związki makrocykliczne zawierające dwie jednostki sacharozowe jest logiczną kontynuacją tego kierunku badań.

Praca doktorska mgr. Norberta Gajdy jest skonstruowana w sposób klasyczny. W części literaturowej omówione zostały ogólne właściwości sacharozy, chemia grup zabezpieczających sacharozy oraz związki makrocykliczne wykorzystujące szkielet sacharozy otrzymane dotychczas w macierzystym zespole wraz ich właściwościami. Tak skonstruowana część literaturowa zawiera wszystkie informacje, istotne dla zrozumienia pracy nawet dla osoby nie zajmującej się chemią cukrów, co jest ogromnym jej atutem. Cytowane prace się przedstawione w sposób czytelny i kompetentny i, co również ważne, za pomocą poprawnego pod względem chemicznym języka. Z uwag krytycznych dotyczących tej części, uważam, że część dotycząca samej sacharozy jest jednak zbyt popularnonaukowa jak na pracę doktorską. Opisowe przedstawianie podawanie danych liczbowych dotyczących konsumpcji, historii sacharozy od czasów starożytności, generalnego podziału cukrów, rozpuszczalności i temperatury topnienia i skręcalności na kilku stronach jest niezbyt istotne dla tematyki pracy.

Badania własne Doktorant rozpoczął od syntezy podstawowego bloku budulcowego hekso-O-benzylosacharozy z wolnymi grupami hydroksylowymi w pozycjach 6 i 6'. Mimo, że procedura ta była wielokrotnie optymalizowana w zespole, już na tym etapie Doktorant napotkał trudności z selektywnym otrzymaniem i wydzieleniem takiego związku. Dlatego przetestował inne możliwości z wykorzystaniem reakcji utleniania Heynsa, Anelliego oraz alternatywne metody odbezpieczania, które ostatecznie doprowadziły do uzyskania pożądanego substratu. Sacharoza z selektywnie odbezpieczonymi grupami 6, 6' została użyta do syntezy liniowych prekursorów disacharozowych, które następnie miały zostać poddane reakcji zamykania pierścienia (procedura „step-by-step”). I znowu, już synteza liniowego prekursora była problematyczna, nie powiodły się próby połączenia jednostek sacharozy za pomocą reakcji typu S_N2 , reakcji redukcyjnego aminowania oraz reakcji metatezy. Dopiero zamiana grupy OH na grupę aminową i reakcja z dichlorkiem kwasu szczawowego doprowadziła do liniowego prekursora, który jednak okazał się niepodatny zarówno na reakcję zamknięcia pierścienia jak i na próby modyfikacji. Ponieważ istniało podejrzenie, że jest spowodowane zawadą steryczną, monosacharozowy rdzeń został przedłużony za pomocą bromooctanu *tert*-butylu i taki substrat został przetestowany w reakcjach substytucji, aby otrzymać liniowy disacharozowy prekursor, również bez powodzenia. Dopiero zastosowanie reakcji Hornera-Wittiga pozwoliło na otrzymanie liniowego prekursora z bardzo dobrą wydajnością. Prekursor ten został poddany wysoce diastereoselektywnej redukcji. Konfiguracja na nowo powstałym centrum została przypisana za pomocą dichroizmu kołowego, oraz przez porównanie do znanych monosacharozowych analogów. Ten liniowy prekursor ulegał reakcji makrocyklizacji w obecności chlorku 2,6-pirydynodikarboksylowego z wydajnością 12%. Wobec wielu trudności w otrzymaniu związków makrocyklicznych z wykorzystaniem selektywnie zabezpieczonej hekso-O-benzylosacharozy, Doktorant założył (i bardzo słusznie), że benzytowe zabezpieczenia mogą stwarzać zbyt dużą zawadę steryczną dla wielu reakcji. Dlatego powtórzył ostatnią wieloetapową ścieżkę dla sacharozy z zabezpieczeniami metylowymi, które są jednak potencjalnie znacznie trudniejsze do usunięcia (zapewne nawet niemożliwe dla wrażliwej cząsteczki sacharozy). Chociaż poszczególne etapy przebiegały ze zmienną wydajnością, rzeczywiście wydajność ostatniego etapu makrocyklizacji była wyższa i wynosiła 27%.

Ogólnie część pracy dotycząca badań własnych jak i część eksperymentalna pokazuje ogromną ilość pracy, którą Doktorant włożył w realizację założeń pracy. Mimo, że większość z nich nie doprowadziła do uzyskania związków makrocyklicznych, to liczba przekształceń, trudnych rozdziałów chromatograficznych i uzyskanych po drodze nowych związków jest naprawdę duża. Należy zaznaczyć, że praca ta jest wykonana starannie, mimo że nowe związki są dość złożone, praktycznie każdy z nich ma komplet analiz wraz z analizą elementarną i często przypisane sygnały w widmach NMR na podstawie technik dwuwymiarowych.

Mimo, że ostatecznie udało się otrzymać tylko dwa związki makrocykliczne, uważam, że zawartość merytoryczna pracy spełnia przyjęte standardy co do ilości materiału eksperymentalnego i elementu nowości naukowej w pracach doktorskich. Zapewne można byłoby zaproponować jeszcze wiele alternatywnych sposobów realizacji tego tematu, jednak, podobnie jak wybrane przez Doktoranta metody, nie dawałyby one żadnej gwarancji sukcesu. Jediną moją uwagą, co do zawartości merytorycznej pracy jest brak elementu projektowania. Nie mówię tutaj o zaawansowanym modelowaniu, ale o prostych geometrycznych zależnościach. Pozwoliłoby przewidzieć wytypować struktury najbardziej obiecujące, wyeliminować struktury słabo rokujące (np. linowy prekursor będący pochodną kwasu szczawiowego będzie miał raczej niesprzyjającą konformację), przewidzieć zatłoczenie steryczne, czy nawet dobrać właściwą długość łącznika. Przy takiej ilości eksperymentalnej pracy, która została włożona w realizację tego tematu, takie proste modelowanie na pewno by się opłacało. Oczywiście na tym etapie pracy jest już na to za późno i nie oczekuję szczególnego tłumaczenia (chyba, że autor ma te wyniki), niemniej jednak jest to zarzut do przemyślenia na przyszłość.

Jeśli chodzi o uwagi formalne, praca w większości jest napisana poprawnym pod względem chemicznym językiem. Usterki językowe nie jest zbyt wiele, chociaż niektóre są dość zaskakujące i jestem zdziwiona, że nie zostały wychwycone nawet przez program do edycji (np. błąd ortograficzny w podsumowaniu i dość liczne błędy interpunkcyjne). Autorowi nie udało się też zupełnie uniknąć, nawet w tekście głównym, żargonu laboratoryjnego np. „obserwowałem dużą start plamę”, „na TLC naliczyłem ponad pięć plamek”. Dodatkowo na licznych schematach pojawiają się mieszane polsko-angielskie podpisy, np. Rys. 2.9, Rys. 2.19, Rys. 3.19, Rys. 3.20 i wiele innych. Pewne problemy gramatyczne stwarza reakcja Garegga, która w tekście jest zapisana z apostrofem (niepoprawnie), natomiast na Rys. 2.29 bez apostrofu (poprawnie). Jednak, jak wcześniej stwierdziłam, tych usterek językowych nie jest zbyt wiele. Natomiast moje poważne zastrzeżenia wzbudził sposób numerowania związków. Numeracja związków startuje w rozdziale 2.3, ale zaczyna się od 2.4-1, by za chwilę znowu pojawiły się związki 1.4-1B i 1.4-1C, które w pierwszym rozdziale w ogóle nie występują. Na Rys. 2.20 pojawia się nieistniejący związek 1.4-1 oraz na Rys. 2.30 związek 1.4-72. W części eksperymentalnej kolejność związków jest raczej zgodna z tym jak autor pracował, a nie z kolejnością numeracji. To powoduje, że znalezienie wybranego przepisu jest bardzo trudne, a czasami wręcz nie wiadomo skąd wziął się substrat, np. w pierwszej przedstawionej syntezie, autor staruje z substratu 2.4-66, którego synteza znajduje się 16 stron dalej (bez żadnej wzmianki i bez zachowanej kolejności numeracji). Dodatkowo w tej części autor nie podał znaków skręcalności optycznej i rozpuszczalnika, Rozumiem, że domyślnie jest to „+”, niemniej jednak standardem jest podawanie znaku. Niejasne jest też dla mnie oznaczenie niektórych sygnałów protonów, np. H5m. O ile rozumiem oznaczenia „a”, „b” dla protonów geminalnych, to już „m” nie jest oczywiste i powinno być wyjaśnione.

Podsumowując, uważam, że praca doktorska mgr. Norberta Gajdy spełnia wymogi dotyczące stopnia doktora nauk chemicznych. Doktorant wykazał się dobrym przygotowaniem merytorycznym, bardzo dobrą jakością pracy eksperymentalnej oraz umiejętnością analizy danych. Na szczególne pozytywne podkreślenie zasługuje mnogość przeprowadzonych eksperymentów i upór z jakim Doktorant dążył do założonego celu, mimo wielu niepowodzeń. Dlatego wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agnieszka Szumna

Agnieszka Szumna