



**UNIWERSYTET W BIAŁYMSTOKU**  
**Wydział Biologiczno-Chemiczny**  
**INSTYTUT CHEMII**

Prof. dr hab. Ryszard Łażny, prof. zw., ul. Ciłkowskiego 1K, 15-245 Białystok, tel: (85) 738-8385; -8084, 8094, fax: 8052;  
e-mail: lazny@uwb.edu.pl

Białystok, 16.11.2015 r

**RECENZJA**

rozprawy doktorskiej magistra **Oskara Popika**

pt. „Stereokontrolowana synteza monosacharydów z dihydroksyacetonu”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Oskara Popika wykonana została pod kierunkiem prof. dr. hab. Jacka Młynarskiego, w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Praca dotyczy obecnie szeroko rozwiniętej tematyki katalitycznych reakcji aldolowych. Rozprawa ma 157 ponumerowanych stron w tym listę publikacji i wystąpień autora, listę skrótów i spis treści. Praca zawiera cytowaną bibliografię (w systemie Vancouver) złożoną z 160 odnośników literaturowych umieszczonych na końcu pracy. Praca ma typowy układ, w którym wyróżnić można opisanie celu pracy, wstęp będący przeglądem literatury zajmujący 32 strony, opis badań własnych wraz z podsumowaniem - 44 strony i część eksperymentalną - 72 strony. Praca robi bardzo dobre wrażenie - pracy bardzo starannie przygotowanej przejrzystej, ze staranną grafiką (wydruk i papier są też wysokiej jakości). Praca jest napisana prostym zrozumiałym językiem, głównie w stronie czynnej („autorzy zaprezentowali”, „wykonałem”, „otrzymałem” itp.). Taka forma, choć nie jest często spotykana w dysertacjach, jest jak najbardziej poprawna i wskazuje jasno na autor pracy jako wykonawcę badań.

Cel pracy (str. 13) zostały zdefiniowane jako (i) „próba zaprojektowania katalizatorów, które analogicznie do aldolaz pozwalałyby na syntezywanie ketoheksóz z doskonałą wydajnością stereoselektywnością” (korzystnie w obu formach szeregu D i L) z dihydroksyacetonu (lub jego pochodnych); (ii) próba otrzymywania wyższych monosacharydów z dihydroksyacetonu. Szkoda, że nie uwypuklono w celu pracy zamiaru otrzymywania trudnej dostępnych produktów o konfiguracji *syn*.

W rozdziale 2 i 3 autor zaprezentował podstawowe informacje na temat reakcji aldolowej i jej znaczenia w syntezie cukrów. Wprowadzenie w temat organokatalizy i chemii cukrów oraz przegląd literaturowych metod syntezy pochodnych cukrów (głównie organokatalitycznych i stechiometrycznego deprotonowania z użyciem amidków litu) jest klarowny i wydaje się być wyczerpujący. Pozwala też wysnu

wnioski, co do ograniczeń dostępnych metod oraz ukazać wartość wyników uzyskanych przez autora i opisanych w badaniach własnych. W przeglądzie literatury (lub choćby w badaniach własnych) można by także zaznaczyć, dotychczasowe zastosowania identycznych lub podobnych katalizatorów do prowadzenia reakcji podobnych do zakresu planowanych badań. Wprawdzie w dalszej części, w „badaniach własnych”, odnośniki literaturowe do prac z zespołu prof. Młynarskiego zostały podane, to na podstawie samego przeglądu literatury, trudno się zorientować czy serynamidy typu **113** (które okazały się skutecznymi katalizatorami w badaniach autora) zostały już otrzymane i opisane w literaturze. W mojej ocenie, brakuje także krótkiego podsumowania (z wnioskami np., co do braku metod i celowości syntezy ketoheksoz o konfiguracji *syn*) zamykającego przegląd literaturowy.

W toku prowadzonych badań autor otrzymał szereg katalizatorów (nazywanych w pracy często ligandami – nie koniecznie poprawnie ze względu na brak właściwego kontekstu (ligand czego?). Poza syntezowanymi w czasie realizacji pracy serynamidami, prolinamidami, ich analogami estrowymi i  $\beta$ -silyloksy aminami pierwszorzędowymi autor badał także reakcje promowane aminami pierwszorzędowymi i trzeciorzędowymi (w tym z alkaloidami kory chinowca i prostymi achiralnymi aminami). Substratem większości reakcji był optycznie aktywny gliceraldehyd z grupami hydroksylowymi zabezpieczonymi acetonidem. Należy podkreślić, że otrzymywanie takich chiralnych pochodnych i pochodnych cukrowych, ich analiza i wydzielenie należy do szczególnie trudnych eksperymentalnie obszarów chemii organicznej. Łatwości racemizacji, izomeryzacji, polarność i wielość produktów reakcji jest tu problemem. Bezpośrednia reakcja aldolowa niezabezpieczonego 1,3-dihydroksyacetonu z acetonidem aldehydu D-glicerynowego dawała z dobrą wydajnością mieszaninę fruktozy i sorbozy z przewagą jednego cukru w zależności od użytego izomeru katalizatora serynamidowego **113-116**. Jest to jeden z wielu przykładów efektywnych reakcji opisanych w pracy. Jest to również przykład nieco zawilego opisu eksperymentów i tabel. W opisie badań, brak jest informacji jak izolowano, czy rozdzielono produkty. W części eksperymentalnej trudno jest znaleźć metodę stosowaną do analizy stosunku tych izomerycznych produktów. Jest za to opis w procedurze ogólnej D usuwania acetonidu, a dalej, otrzymany wg procedury D, scharakteryzowany jest produkt - acetonid **4**. W procedurze ogólnej mowa, jest o monitorowaniu reakcji za pomocą TLC, ale np. w tabeli 4.1 wszystkie czasy wynoszą 24 h. Czy nie lepiej byłoby podać czas prowadzenia konkretnej reakcji (lub dla całej tabeli)? Trudno wyobrazić sobie, że TLC wykazała, że wszystkie te reakcje „zakończyły się” dokładnie po 24 h.; raczej eksperymentator przyjął, że taki czas będzie wystarczający. Takie małe nieścisłości i sprzeczne dane nieco ujmują z wartości pracy robiącej bardzo dobre pierwsze wrażenie. Stosowane w prezentowanych reakcjach wysokie załadowanie katalizatora (ilości 20 % molowych czyli 0.2 ekwiw. molowego), połączone z bardzo dużą masą molową katalizatora (863) kazały się zastanowić nad ekonomią takich procesów. Katalizator musi być też syntezowany (opisana skala to 2 mmol, chromatografia kolumnowa!). Nasuwa się pytanie o jego trwałości i możliwy recykling. Dlaczego nie podano efektywności odzysku katalizatora z chromatografii kolumnowej mieszaniny poreakcyjnej (np. w procedurach D i F)?

W toku pracy autor z pomocą zespołu specjalizującego się i posiadającego wybitne osiągnięcia w metodach chiralnoptycznych dokonał ustalenia konfiguracji absolutnej produktów: sorbozy i fruktozy. Nasuwa się pytanie czy można by za pomocą innych, i jakich, metod ustalić konfiguracje tych produktów. Od początku tekstu „badania własne” autor podawał konfigurację absolutną produktów i wydawać się mogło, że wychodząc z aldehydu o znanej konfiguracji absolutnej, konfiguracja absolutna produktu nie jest też zmieniona. Autorowi prawdopodobnie chodziło o ustalenie konfiguracji względnej (nowo tworzonych centrów stereogenicznych wzg. siebie i wzg. istniejącego elementu chiralności wnoszonego przez strukturę substratu. Jeżeli stereochemiczna budowa produktów (kluczowa dla dyskusji wyników) nie jest wyjaśniana na początku, lecz w środku opisu badań własnych to może to stwarzać pewien dysonans.

Autor w kilku miejscach wskazuje na problem z odtworzeniem wyników opublikowanych w renomowanych czasopismach. Nasuwają się pytania, dlaczego tak jest, i czy autor podjął próby skontaktowania się i wyjaśnienia warunków eksperymentalnych z autorami tych publikacji.

Badane przez autora katalizatory (np. serynamidowe i prolinamidowe) zostały też wcześniej opisane w innej pracy doktorskiej (Paradowska 2012). Bisamidy 1,2-difenylo-1,2-diaminy z proliną, waliną i blokową TBDPS seryną zastosowano tam jako katalizatory bezpośredniej reakcji hydroksyacetonu. A najbardziej selektywny i efektywny okazał się bisamid TBDPS seryny (w recenzowanej pracy 113). W świetle celu pracy sformułowanego jako „próba zaprojektowania katalizatorów, które analogicznie do aldolaz pozwalałyby na syntezowanie ketoheksóz” nasuwa się też pytanie: Czym się różnią badane („zaprojektowane”) przez autora katalizatory? Czy jest to raczej nowe zastosowanie już otrzymanych katalizatorów?

Mimo, że bezpośrednio chromatografowanie mieszaniny poreakcyjnej jest często stosowaną procedurą, należy zawsze mieć świadomość, że chromatografowanie aldoli może zmieniać stosunek stereoizomerów (szczególnie w obecności organokatalizatory, aminy itp). Jeżeli skład izomeryczny nie był badany w surowej mieszaninie to podawane wyniki są rezultatem całej procedury, a nie selektywności reakcji. Czy autor sprawdził na ile chromatografowanie wpływa na stosunek diastereomerów (dr) ?

Pewne nieścisłości zauważone w pracy lub pytania/uwagi, które się nasuwają:

DOWEX to znak handlowy (nie skrót) Dowex®

Str. 22 i w kilku innych miejscach: *syn*-selektywności czy selektywność *syn* np.

Str. 22: raczej heksametylodisilazydek, a nie „heksametylodisilazan”

Str. 28: sól imidazolidynowa czy lepiej imidazolidyniowa

Str. 29 i 30: powtórzenie po podanej nazwie, zatem ((S)-30) oraz ((R)-2)

Str. 33: co oznacza „zwiększa poziom HOMO” ?

Str. 56: nie „wyższość organokatalizy nad katalizą enzymatyczną” lecz tylko łatwiejszą dostępność obu form enancjomerycznych

Str. 66: Tabela 4.5 itd. „sililoksy-aminoalkohole” to raczej O-sililowane aminoalkohole lub sililoksyaminy  
Str. 69 i w paru innych miejscach: gdy autor szumnie mówi o mechanizmie ma raczej na myśli wytlumaczenie (racjonalizację w oparciu o model) stereoselektywności. Co to jest mechanizm reakcji?  
Str. 74: „liganda” czego? Czy katalizatory typu **113** to ligandy w kontekście tej pracy?  
Str. 77: czy „acetimidat” to najlepsza nazwa/określenie tego reagenta po polsku (może imidoester?)  
Str. 83: jaka „analiza mieszaniny powstałej po usunięciu grupy zabezpieczających”? (Metoda?)  
Str. 88-89: czy L-fruktoza otrzymana metodą z użyciem zastosowanych serynamidów będzie istotnie tańsza niż obecnie dostępna (rozważyć należy katalizator, wydajność, oczyszczanie - chromatografia, usuwanie grup ochronnych i oczyszczanie trudnej mieszaniny cukrów!) ? Czy jest to twierdzenie na wyrost?  
Str. 89 i w innych miejscach: czy 1-hydroksy-pentan-2-on to poprawnie zapisana nazwa?  
Str. 104-5 i 118: Brak chyba kilku odnośników lit. do znanych związków opisanych w cz. eksperymentalnej.  
Str. 154: ref. 88 powtórzono „2015” jako wolumen.

W mojej recenzji znajduje się, kilka uwag krytycznych, ale brak jest właściwie wskazań bardzo istotnych uchybień. Zakładam, że Autor będzie mógł ustosunkować się do kwestii podniesionych w recenzji podczas obrony pracy. Praca jest dobrze zredagowana, praktycznie nie ma błędów typograficznych. Realizacja takiego projektu wymagała dużego nakładu czasu i dobrego opanowania trudnego warsztatu pracy. Wyniki, szczególnie te dotyczące syntez *syn*-ketoheksoz, są istotnym uzupełnieniem istniejących metodologii.

Reasumując stwierdzam, że doktorant zgromadził obszerny materiał eksperymentalny i poprawnie go przedstawił w dysertacji. Doktorant zrealizował założenia i dokonał istotnego wkładu w rozwój metodologii syntezy i chemii cukrów. Wyniki zawarte w pracy doktorskiej zostały też opublikowane w 3 artykułach w prestiżowych czasopismach: *European Journal of Organic Chemistry*, *Journal of Organic Chemistry*, *Chemistry Open* wydawanym przez Wiley-VCH.

Dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w zakresie chemii i Jego umiejętność prowadzenia pracy naukowej, a zatem spełnia wymogi ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami. W związku z tym proponuję przyjęcie rozprawy doktorskiej mgr Oskara Popika i dopuszczenie do jej publicznej obrony. Biorąc pod uwagę jakość przedstawionej dysertacji wnoszę o rozważenie wyróżnienia tej pracy doktorskiej.

**KIEROWNIK**  
**Zakładu Chemii Organicznej**  
  
**Prof. dr hab. Ryszard Łażny**