



Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii
Pasteura 1, 02-093 Warszawa
Tel.: 22 823 09 44
Fax: 22 822 59 96
E-mail: jjurczak@chem.uw.edu.pl

Profesor Janusz Jurczak
Członek rzeczywisty PAN



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
Tel.: 22 343 23 30
Fax: 22 632 66 81
E-mail: jjurczak@icho.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Gołębiowskiej, zatytułowanej

„Stereokontrolowana synteza pandarozydów E – J”

W Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej, kierowanym przez Prof. Jacka Młynarskiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, od kilku lat prowadzone są badania w ramach programu TEAM Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, pod ogólnym tytułem „Biomimetic asymmetric carbon-carbon bond formation catalysts design and application”. Jednym ze składników tego programu jest rozprawa doktorska mgr Patrycji Gołębiowskiej, wykonana pod kierownictwem Prof. J. Młynarskiego, a poświęcona stereoselektywnej syntezie nowej grupy saponin triterpenowych zwanych pandarozydami, związków naturalnych wyizolowanych z karaibskich gąbek. Niestety, związki te zostały wyizolowane w minimalnych ilościach, pozwalających tylko na przeprowadzenie wstępnych badań nad ich biologiczną aktywnością, które wykazały, że mogą być one potencjalnymi lekami na pewne choroby tropikalne, wywoływane przez pierwotniaki. Wziąwszy ponadto pod uwagę ich interesujące cechy strukturalne, uważam ich wybranie za obiekty zaawansowanych badań nad ich synteza za w pełni uzasadnione. Autorka postanowiła podzielić swoje badania syntetyczne na trzy etapy – w pierwszym zająć się miała synteza części cukrowej saponiny, w drugim natomiast synteza steroidowych aglikonów, a w trzecim, finalnym etapie łączyła otrzymane komponenty.

Przed przystąpieniem do opisu zaplanowanych badań, Doktorantka zaprezentowała dobrze skonstruowany, wyczerpujący przegląd literatury przedmiotu. Przybliżyła w nim czytelnikowi typowe saponiny zarówno pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego, ze

szczególным uwzględnieniem tych otrzymanych z gąbki *Pandaros acanthifolium*. Ostatni, obszerny rozdział tego przeglądu poświęciła zagadnieniom związanych z syntezą saponin.

W pierwszej fazie swej pracy, p. mgr Patrycja Gołębiowska zajęła się opracowaniem efektywnej metody syntezy fragmentu cukrowego tytułowych saponin. Jednak szybko okazało się, że nie da się uciec od konieczności weryfikowania skuteczności syntez cukrów poprzez ich sprzęganie ze steroidowym aglikonem. Najskuteczniejszym, i co równie ważne, najbardziej ogólnym podejściem do syntezy fragmentów cukrowych okazała się metoda uwzględniająca wykorzystanie odpowiedniej pochodnej D-glukalu jako dogodnego, dostępnego handlowo substratu. Substrat ten był następnie z powodzeniem zastosowany w syntezie dwucukrów, z użyciem odpowiednich pochodnych D-glukozy, D-ksylozy i L-ramnozy. Te z kolei wykorzystane zostały w finalnym etapie sprzęgania z modelowym steroidem – cholesterolem, metodą następczego epoksydowania-glikozydowania, co prowadziło do oczekiwanych produktów modelowych z doskonałymi całkowitymi wydajnościami, przekraczającymi 65%.

Drugi etap badań zakładał opracowanie skutecznej metody syntezy fragmentu aglikonowego badanych pandarozydów. Na podstawie analizy retrosyntetycznej Autorka wybrała stigmasterol jako dogodny substrat, który został przekształcony, w kluczowy dla dalszej syntezy, związek pośredni pozwalający oczekiwać na szybkie jego przekształcenie w pochodne 2-hydroksycyklopent-2-enonowe, występujące w całej rodzinie pandarozydów. Mimo że Doktorantce nie udało się zakończyć zamierzonej syntezy, również tę część rozprawy uznać można za owocną.

Część Doświadczalną pracy należy także ocenić bardzo pozytywnie. Procedury syntetyczne opisane są na tyle precyzyjnie, że możliwe będzie, bez większych trudności, powtórzenie eksperymentu przez innego badacza. Otrzymane w trakcie realizacji pracy

związki są bardzo dobrze scharakteryzowane, choć pewien niedosyt budzi brak analiz elementarnych, przynajmniej dla kluczowych produktów.

Podsumowując moją ocenę warstwy merytorycznej analizowanej pracy doktorskiej, muszę z przyjemnością stwierdzić, że stanowi ona dobrze zaplanowaną i zrealizowaną dysertację o charakterze metodologicznym. Praca jest godna pochwały szczególnie od strony warsztatowej – do jej wykonania wprężnięte zostały nowoczesne metody analizy przebiegu badanych reakcji oraz interpretacji uzyskanych rezultatów, przede wszystkim stereochemicznych.

Formalna strona pracy zasługuje również na wysoką ocenę; napisana jest prostym, komunikatywnym językiem, bez zbędnych, utrudniających lekturę, ozdobników. Zarówno tekst jak i grafika charakteryzują się przejrzystością i wnikliwą korektą.

Biorąc pod uwagę całość powyższych wywodów, nie ulega dla mnie wątpliwości, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska stanowi ważki wkład do ciągle aktualnej dziedziny totalnej syntezy produktów naturalnych. Można też stwierdzić, że Doktorantka nie tylko wykonała bardzo dobrą pracę w laboratorium, ale poświęciła też wiele uwagi przygotowaniu tekstu swej rozprawy. Na tej podstawie mogę wyrazić przekonanie, że jest ona dojrzałą, dobrze przygotowaną adeptką chemii organicznej, gotową do podejmowania wymagających wyzwań.

W konkluzji stwierdzam, że oceniana praca doktorska spełnia warunki stawiane przez Ustawę o Stopniach i Tytułach Naukowych. Kieruję więc wniosek do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie p. mgr Patrycji Gołębiowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, dn. 3 czerwca 2016 roku

