



Janusz Jurczak
Profesor zwyczajny IChO PAN
Emerytowany Profesor UW
Członek rzeczywisty PAN
Członek korespondent PAU

Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa
Tel. 22 343 23 30, 607 037 767
e-mail: janusz.jurczak@icho.edu.pl

Warszawa, 29 marca 2018

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Grzegorza Łopatkiewicza,
zatytułowanej „Stereokontrolowana synteza Idraparyny”**

Recenzowana praca doktorska została wykonana w latach 2013 – 2017 w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, pod kierownictwem Prof. Jacka Młynarskiego. W Zespole tym, od dłuższego już czasu prowadzone są interesujące i ważne badania nad stereokontrolowanymi syntezami docelowymi produktów naturalnych, głównie cukrów. Praca mgr Grzegorza Łopatkiewicza mieści się w tym właśnie nurcie badawczym i dotyczy syntetycznego pentasacharydowego leku przeciwwzakrzepowego – idraparyny, analogu heparyny, która była szeroko stosowana w terapii już od 1935 roku jako efektywny, naturalny koagulant. Ze względu na praktyczną użyteczność idraparyny, Doktorant podjął się opracowania nowego, wariantu syntezy tego ważnego leku, wychodząc z dwóch handlowo dostępnych i niedrogich cukrów – glukozy i celebiozy.

Biegłe posiłkując się analizą retrosyntetyczną, Autor doszedł do wniosku, że przed przystąpieniem do realizacji właściwej syntezy idraparyny, będzie musiał rozwiązać ważny, z jej punktu widzenia, problem epimeryzacji D-cukru w jego L-stereoizomer. Postanowił więc zaadaptować do chemii cukrów metodę, polegającą na epimeryzacji D/L z wykorzystaniem sekwencji reakcji borowodorowania odpowiednich *egzo*-nienasyconych cukrów z następczym utlenianiem. Już na tym wstępnym etapie badań musiał Doktorant wykazać się znaczną pomysłowością w planowaniu swej pracy badawczej.

Dysertacja skonstruowana jest logicznie z punktu widzenia zawartości merytorycznej i tej logice podporządkowany jest także jej układ formalny. Czytelnik nie ma więc problemu ze śledzeniem toku rozprawy, w czym pomaga dobrze zaplanowana Część Literaturowa, którą traktuję integralnie, jako odautorską opinię na temat stanu literatury w zakresie prowadzonych badań. W związku z wyżej zakreślonymi celami badawczymi, Autor postanowił zająć się w Części Literaturowej dwoma łączącymi się zagadnieniami: pierwszym, którego opis zatytułował „Od heparyny do idraparyny”, a poświęcił właściwościom i sposobom działania heparyny i jej oligosacharydowych analogów oraz drugim, zatytułowanym „Metody syntezy idraparyny”, w którym zamieścił szczegółową prezentację trzech znanych dotąd sposobów otrzymywania idraparyny. Analiza tego porządnie przygotowanego przeglądu literaturowego prowadzi do wniosku, że zaproponowana tematyka rozprawy doktorskiej dobrze wpisuje się we współczesny nurt badań, jakim są poszukiwania nowych wysoce stereoselektywnych reakcji, wykorzystujących cukry jako źródło chiralności. Ponadto, należy uwypuklić fakt, że podjęcie tematyki związanej ze stereoselektywną syntezą docelową użytecznych terapeutyków jest wciąż bardzo poważnym wyzwaniem w obszarze chemii organicznej.

Zgodnie z założeniami swej dysertacji, w początkowym etapie badań zajął się Doktorant wyselekcjonowaniem najdogodniejszej, z punktu widzenia planowanej syntezy docelowej, metody przekształcenia cukru o konfiguracji D w jego L-epimer, a następnie opracowaniem jej praktycznego wariantu. Najlepszym rozwiązaniem tego problemu okazało się wykorzystanie reakcji borowodorowania z następczym utlenianiem, przede wszystkim ze względu na fakt iż było ono skuteczne tak dla monocukrów, jak i dla disacharydów. Po wykazaniu skuteczności tego podejścia w chemii cukrów, Autor na podstawie zbadania wielu przykładów o różnorodnych sposobach zabezpieczania grup hydroksylowych, doprowadził swe studia do etapu zaproponowania ogólnego, wydajnego i selektywnego modelu borowodorowania cukrów, co otworzyło mu drogę do własnej, efektywnej metody D/L epimeryzacji. To z kolei zarysowało interesującą perspektywę realizacji drugiej części pracy doktorskiej, poświęconej totalnej syntezie idraparyny.

Na podstawie wnikliwej analizy retrosyntetycznej, systematyczne badania nad syntezą pentasacharydu idraparyny rozpoczął Doktorant od wprowadzenia grup metylowych w pozycje 2' i 3' celebiozy. Otrzymany produkt, w pomysłowy, ściśle stereokontrolowany sposób, przekształcił Autor w 6-etapowej sekwencji reakcji w anhydrodisacharyd, który był związkiem pośrednim do otrzymania dwóch disacharydowych kwasów uronowych, o konfiguracji odpowiednio D-gluko i L-ido, stanowiących kluczowe fragmenty

zaplanowanego pentasacharydu. Należy w tym miejscu podkreślić, że omówione wyżej syntezy wymagały także wieloetapowych sekwencji reakcji; nieco mniej (pięć etapów) liczyła synteza pochodnej monosacharydowej, niezbędnej do sfinalizowania syntezy pentasacharydu idraparyny.

Zrealizowana przez Doktoranta 23-etapowa synteza idraparyny jest, jak dotąd najkrótszą znaną metodą otrzymywania tego ważnego zamiennika heparyny, a mimo to całkowita wydajność tej syntezy to zaledwie 1.7% i trudno będzie ją wydatnie poprawić. Narzuca się więc oczywisty wniosek: przed następcami Doktoranta staje nie lada wyzwanie - znalezienie nowej, jeszcze bardziej wydajnej metody syntezy idraparyny.

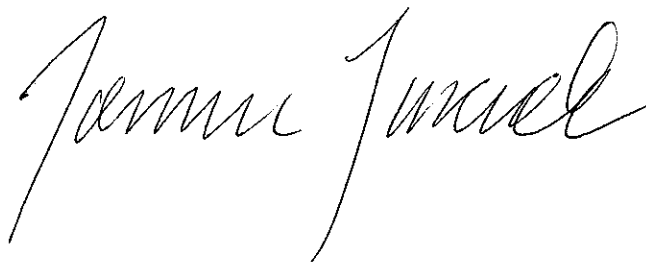
Przystępując do oceny badań własnych Autora, należy podkreślić bardzo duży wysiłek włożony w przygotowanie właściwych związków do badań modelowych, ich pełną charakterystykę i, co równie ważne, prawidłowy wybór metod badawczych. Takie podejście do problemu, będące standardem dla prac doktorskich wychodzących z kręgu Polskiej Szkoły Chemii Cukrów, stworzonej przez Profesora Aleksandra Zamojskiego, z której wywodzi się Profesor Jacek Młynarski oraz piszący te słowa, gwarantuje wysoki poziom warsztatowy, co z kolei pozwala na stawianie ambitnych celów.

Rozprawa napisana jest dobrym językiem, z użyciem poprawnej na ogół nomenklatury chemicznej, chociaż mimo skrupulatnej korekty tekstu, nie jest wolna od drobnych niezręczności i pomyłek, których w recenzji nie zwykłem przytaczać, a przekazuję je zainteresowanym do ewentualnego przyszłego wykorzystania. Uważam, że strona formalna pracy wystawia Autorowi bardzo dobre świadectwo, szczególnie ze względu na przejrzystość i wewnętrzną spójność, co ułatwia percepcję tekstu o wysokim stopniu złożoności.

Podsumowując moją ocenę rozprawy doktorskiej mgr Grzegorza Łopatkiewicza, raz jeszcze podkreślić muszę wysoką chemiczną jakość i dobrze dobraną formę przedstawienia problemów oraz ich precyzyjne rozwiązanie przy użyciu adekwatnego warsztatu badawczego. Ważnym elementem pracy jest także wysoki poziom interpretacji uzyskanych rezultatów, pozwalający na przedstawienie przekonujących, dobrze ugruntowanych wniosków. Można więc stwierdzić, że Doktorant z powodzeniem zrealizował trudny i ambitny projekt badawczy. Jest więc, w moim przekonaniu, dojrzałym chemikiem, dobrze przygotowanym do podejmowania wymagających wyzwań.

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska zatytułowana „Stereokontrolowana synteza idraparyny” spełnia wszelkie warunki wynikające z Ustawy o Stopniach i Tytułach....., wobec czego kieruję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenia jej Autora – mgr Grzegorza Łopatkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, po zapoznaniu się z zasadami przyznawania wyróżnień prac doktorskich broniących na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego i uwzględniając wyrażoną w recenzji moją ocenę doszedłem do wniosku, że recenzowana praca zasługuje na rozważenie przez Wysoką Radę możliwości jej wyróżnienia.

A handwritten signature in black ink, reading "Jeremi Juziel". The signature is written in a cursive, flowing style with some loops and flourishes.