

Prof. dr hab. Marek Cegła  
Uniwersytet Jagielloński,  
Collegium Medicum  
Wydział Farmaceutyczny  
Katedra Chemii Organicznej  
ul. Medyczna 9  
30-683Kraków

Kraków, 3 września 2014 r.

### Ocena

**Pracy doktorskiej pt. „Zastosowanie hydroksyacetonu w stereokontrolowanej syntezie ketoheksoz i iminocukrów” wykonanej przez mgr Monikę Pasternak-Suder w zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka Młynarskiego**

Kontrola stereochemii reakcji syntezy związków organicznych jest obecnie zagadnieniem pierwszorzędnej wagi z punktu widzenia chemii związków naturalnych, współczesnej chemii leków oraz szeroko pojętego poszukiwania związków biologicznie aktywnych.

Wśród wielu nowatorskich metod opracowanych w ostatnich latach poczesne miejsce zajmuje reakcja aldolowa jako jedna z najważniejszych, o ile nie najważniejsza reakcja tworzenia wiązania węgiel-węgiel. Pełni ona kluczową rolę w przebiegu procesów metabolicznych w organizmach żywych, gdzie jest kontrolowana procesami enzymatycznymi. Również metodami syntezy organicznej można otrzymać wiele produktów reakcji aldolowej o wysokim stopniu funkcjonalizacji, z wieloma centrami stereogenicznymi o określonej konfiguracji zachowując pełną kontrolę nad stereochemią zachodzących przemian.

Wybór tematu pracy doktorskiej wpisuje się więc doskonale w ważny nurt badań współczesnej chemii organicznej. Jest nowatorski, ambitny i interesujący.

Przedstawiona do oceny praca liczy 139 str. i posiada układ treści typowy dla tego rodzaju opracowań a więc część literaturową, badania własne, wnioski i część doświadczalną. Piśmiennictwo zawiera 75 pozycji literaturowych, stanowiących bardzo trafny wybór, prezentujący prace najnowsze i odwołujący się do prac dawniejszych tylko tam, gdzie jest to rzeczywiście uzasadnione.

W części wstępnej swojej pracy Autorka dokonała przeglądu najważniejszych organokatalitycznych reakcji aldolowych, katalizatorów bezpośredniej reakcji aldolowej i asymetrycznej reakcji aldolowej hydroksyacetonu.

Następne punkty Autorka poświęciła omówieniu chemii deoksyketoheksóz; ich syntezy metodami klasycznymi, z zastosowaniem organokatalizy i metodami enzymatycznymi. Dokonała też przeglądu metod organokatalitycznej syntezy iminocukrów.

Opracowanie to jest bardzo staranne i obszerne, a właściwie dobrane przykłady stanowią doskonałą ilustrację omawianych problemów.

Świadczy to o opanowaniu przez Autorkę umiejętności posługiwania się literaturą naukową i umiejętności krytycznej oceny zawartych tam informacji.

Opracowanie to stanowi bardzo dobre wprowadzenie do badań własnych Doktorantki których celem było znalezienie katalizatorów i warunków reakcji pozwalających na przeprowadzenie syntezy deoksyketoheksóz na drodze bezpośredniej asymetrycznej reakcji aldolowej hydroksyacetonu i aldehydu glicerynowego z wykorzystaniem strategii  $C_3 + C_3$ .

Punktem wyjścia były tu niewątpliwie wcześniejsze dokonania i osiągnięcia zespołu kierowanego przez Promotora niniejszej dysertacji.

Realizację założonego celu pracy Autorka rozpoczęła od doboru odpowiednich katalizatorów i opracowania optymalnych warunków reakcji aldolowej hydroksyacetonu z acetonidem aldehydu (*R*)-glicerynowego, w wyniku czego otrzymała wszystkie cztery 1-deoksy-D-ketoheksozy. Kolejnym krokiem było rozszerzenie zakresu badań na enancjomeryczny acetonid aldehydu (*S*)-glicerynowego co pozwoliło, na analogicznej drodze, otrzymać wszystkie cztery 1-deoksy-L-ketoheksozy.

Dalsze badania wykazały, że wyselekcjonowane przez Autorkę katalizatory i opracowana metodyka z powodzeniem mogą być wykorzystane do syntezy cukrów wyższych na drodze reakcji aldolowej w układzie  $C_3 + C_5$ . W ten sposób Doktorantka otrzymała odpowiednie oktozy z bardzo dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.

Ostatnim etapem pracy były badania nad zastosowaniem hydroksyacetonu do syntezy iminocukrów. Jako drugi synton posłużył aldehyd L-izoserynowy. W trakcie badań Doktorantka stwierdziła, że jego aktywną postacią jest wodzian w konsekwencji czego reakcja nie przebiega zgodnie z mechanizmem enaminyowym. Udało jej się jednak opracować dwie drogi syntezy prowadzące do dwóch aldoli o konfiguracji *syn* z dobrą wydajnością chemiczną (64 – 67%) i nadmiarem diastereoizomerycznym *syn/anti* 4:1.

Wszystkie otrzymane przez Autorkę związki zostały wydzielone preparatywnie i scharakteryzowane.

W części doświadczalnej Doktorantka w sposób staranny i przejrzysty przedstawiła metodykę wszystkich prac eksperymentalnych, szczegóły przeprowadzonych syntez i procedur analitycznych. Sposób opracowania tej części zasługuje na szczególną pochwałę i może stanowić wzór do naśladowania.

Wykonane badania są bardzo obszerne, jasno i starannie przedstawione, a wyciągnięte na ich podstawie wnioski są bardzo dobrze udokumentowane. Na szczególne podkreślenie zasługuje ogromny nakład pracy Doktorantki, doskonale zaplanowane eksperymenty i precyzja ich realizacji. Autorka wykazała bardzo dobre przygotowanie do pracy eksperymentalnej, swobodę w korzystaniu z wielu różnorodnych technik laboratoryjnych i aparaturowych oraz umiejętność opracowywania i przejrzystej prezentacji otrzymanych wyników.

Praca zawiera staranną analizę strukturalną otrzymanych połączeń w oparciu techniki magnetycznego rezonansu jądrowego  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, oraz techniki HRMS (ESI), IR i pomiary skręcalności optycznej. Stereochemię otrzymanych aldoli określono na podstawie analizy widm dichroizmu kołowego (CD), we współpracy z Instytutem Chemii Organicznej PAN a wyniki zostały przedstawione w osobnej publikacji (*J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5728).

Może szkoda, że odbitka tej pracy nie została zamieszczona np. w aneksie do dysertacji.

Praca napisana jest bardzo dobrym językiem, miejscami wręcz z literacką narracją co sprawia, że z przyjemnością podąża się za tokiem rozumowania Autorki. Zredagowana została niezwykle starannie i przejrzysto. Strona edytorska zasługuje na najwyższe uznanie.

Z tzw. „obowiązku recenzenta” muszę zwrócić uwagę na drobną pomyłkę na stronie 84, gdzie Autorka, związek **219** nazwała „1,2-dimetoksypropan” zamiast prawidłowo „2,2-dimetoksypropan”. Uwaga ta oczywiście w niczym nie obniża wartości dysertacji, a pozwala recenzentowi zachować przekonanie, że starannie przeczytał pracę.

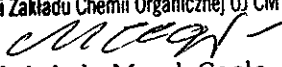
Oceniając całościowo pracę doktorską pani mgr Moniki Pasternak-Suder pragnę stwierdzić, że obejmuje ona bardzo dobrze zaplanowane, wyczerpująco przeprowadzone i doskonale udokumentowane badania. Uzyskane wyniki są wiarygodne i przejrzysto zaprezentowane.

Praca wnosi konkretne wartości naukowe w badaniach nad doskonaleniem stereokontrolowanej syntezy związków organicznych. Metody te są niezwykle cenne w pracach nad związkami naturalnymi, ważnymi połączeniami o znaczeniu biochemicznym i fizjologicznym, oraz mogą stanowić dobry punkt wyjścia do poszukiwań i syntezy związków biologicznie aktywnych.

W oparciu o powyższe stwierdzam że, przedstawiona do oceny praca doktorska pani mgr Moniki Pasternak-Suder spełnia wszelkie wymagania stawiane tego rodzaju opracowaniom przez ustawę o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. z 2003 r., nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami). Ze względu na nowatorski charakter pracy, bardzo wysoki poziom badań i dotychczasowy dorobek naukowy Doktorantki, **wnoszę o jej wyróżnienie.**

Równocześnie proszę Wysoką Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie pani mgr Moniki Pasternak-Suder do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 3 września 2014 r.

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Chemii Organicznej UJ CM  
  
Prof. dr hab. Marek Cegła