



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 6 czerwca 2018

Recenzja
pracy doktorskiej Pani mgr Marty Wolczko, zatytułowanej „Synteza kwasów ulozonowych na drodze stereoselektywnej reakcji aldolowej estru kwasu pirogronowego”

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Marty Wolczko zrealizowana została w Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie pod kierunkiem naukowym Prof. dr hab. Jacka Młynarskiego.

Zarówno wysoka ranga naukowa ośrodka, w którym wykonywana była praca, jak i doświadczenie Promotora w katalizie asymetrycznej, organokatalizie, a także w transformacjach złożonych układów węglowodanowych, pozwalają oczekiwać dobrej jakości wyników zaprezentowanych w dysertacji, co istotnie znajduje swe potwierdzenie po bliższym zapoznaniu się z rozprawą.

Dotyczy ona bardzo interesujących i aktualnych zagadnień związanych z stereoselektywną syntezą specyficznie utlenionych cukrów, które pełnią istotną rolę w procesach rozpoznawania molekularnego na poziomie komórkowym. Utlenione monosacharydy z grupy kwasów ulozonowych i sjalowych wydają się mieć kluczowe znaczenie w rozwoju schorzeń wywoływanych przez organizmy chorobotwórcze, np. grypy, dlatego też tematyka przedłożonej rozprawy wpisuje się doskonale w główny nurt współczesnej chemii bioorganicznej, a uzyskane w toku jej realizacji rezultaty winny szybko spotkać się z pozytywną reakcją zainteresowanego środowiska.

Pod względem formalnym, tej obszernej pracy nadano klasyczny układ treści, przy czym Części Literaturowej poświęcono 60 stron, badaniom własnym 31 stron, a części eksperymentalnej 37 stron. W końcowej części pracy zamieszczono listę 115 pozycji literatury przedmiotu. Pracę rozpoczyna zwięzły wstęp zarysowujący założenia i cel badań, którymi były poszukiwania efektywnej metody stereoselektywnej syntezy wybranych pochodnych kwasów 3-deoksy-2-ulozonowych i ich dziewięciowęglowych

analogów zwanych kwasami sjałowymi. Tę część rozdziału kończy omówienie biosyntezy jednego z kwasów sjałowych, kwasu *N*-acetylneuraminowego, związku naturalnego o doniosłym znaczeniu w procesach biosyntetycznych, ale też z racji funkcji które pełni, w chemii farmaceutycznej.

Naturalną konsekwencją powyższych rozważań było skoncentrowanie się następnie na syntetycznych metodach konstrukcji kwasów ulozonowych i sjałowych.

Autorka rozpoczęła swoją rozprawę od obszernego omówienia mechanizmów biosyntetycznych tworzenia się kwasów z rodziny pochodnych ulozonowych i wyższych, słusznie uznając, że gruntowna wiedza w tym zakresie stanowić może cenną inspirację do studiów syntetycznych. Następujący kolejno fragment poświęcony metodom otrzymywania wymienionych powyżej związków logicznie rozpoczyna się od metod enzymatycznych, w tym procedur wykorzystujących mikroorganizmy. Biorąc pod uwagę fakt specyficznych wymogów pracy z enzymami lub z określonymi szczepami grzybów, istotnego znaczenia nabierają metody syntezy chemicznej i w związku z tym w pracy poświęcono im należne miejsce. Omówiono kilkanaście różnych strategii syntetycznych, zarówno tych, które zawierały transformacje inspirowane badaniami mechanizmów biologicznych, jak i typowe procedury syntezy organicznej stosującymi jako substraty pochodne lub równoważniki kwasu pirogronowego. Opis poszczególnych podejść syntetycznych wzbogacony został o wnikliwą analizę mechanizmów reakcji i ich stereochemii. Na tle osiągnięć światowych doskonale prezentują się prace wywodzące się z macierzystej grupy badawczej Autorki. Zostały one wyczerpująco omówione, przy czym wskazany został precyzyjnie obszar dalszych badań, co przełożyło się na jasne sformułowanie problemu naukowego realizowanego przez Kandydatkę.

Ogólnie, część poświęconą podsumowaniu obecnego stanu wiedzy w dziedzinie syntezy kwasów ulozonowych i ich analogów oceniam bardzo pozytywnie. Opis prowadzony jest na wysokim poziomie merytorycznym, ilustrującym doskonale przygotowanie teoretyczne Doktorantki do realizacji pracy. Autorka swobodnie porusza się w obszarze zarówno chemii bioorganicznej, jak i zaawansowanej syntezy stereoselektywnej, wspomaganą katalizą i organokatalizą.

Naturalną konsekwencją dobrego przygotowania teoretycznego była udana realizacja postawionego celu badawczego, której obszerny opis stanowi zasadniczą część rozprawy.

Wyniki wstępnych eksperymentów z wykorzystaniem stechiometrycznej reakcji estrów kwasu pirogronowego skłoniły Autorkę do poszukiwania alternatywnych równoważników pirogronianu, co także nie przyniosło satysfakcjonujących wyników. Dużo lepsze rezultaty przyniosło zastosowanie sterycznie zatłoczonych pirogronianów w reakcjach wspomaganych zawierającym cynk katalizatorem Trosta, imitującym niektóre aldolazy. O ich wysokiej randze naukowej świadczy opublikowanie wyników w prestiżowym czasopiśmie *Adv.Synth.Catal.* Bardzo interesujące rezultaty przyniosło też zastosowanie w reakcjach aldolowych organokatalizatorów opartych o alkaloidy *Cinchona*, wykorzystywane już z powodzeniem w macierzystej grupie badawczej Doktorantki. Istotnie, uzyskiwane wyniki okazywały się bardzo zachęcające, a staranna optymalizacja warunków reakcji doprowadziła do satysfakcjonujących rezultatów. Za cenną uważam też wnikliwą dyskusję mechanizmów reakcji z zaproponowanym modelem stereochemicznym ich przebiegu. Wzięto też pod uwagę korelację konfiguracji alkaloidów lub ich pochodnych z konfiguracją użytego aldehydu.

Swoistym zwieńczeniem pracy było wykorzystanie zdobytych doświadczeń do syntezy złożonego związku naturalnego w postaci prekursora kwasu *N*-acetylneuraminowego. Doktorantka elegancko zrealizowała to zadanie, przy czym wysoce skuteczne okazały się katalizatory zawierające jony cynku, a przez to umożliwiające wystąpienie chelatowania wspomagającego indukcję asymetryczną.

W sumie, przy zastosowaniu tej, a także alternatywnych metod, Doktorantka zsyntetyzowała szereg innych kwasów ulozonowych i sjałowych, oraz ich prekursorów i epimerów. Jest to bardzo obszerny i wartościowy dorobek, pozwalający na jego wysoce pozytywną ocenę.

Merytoryczną część rozprawy kończy opis procedur syntetycznych i zestawienie danych analitycznych wszystkich otrzymanych związków, przy czym substancje nowe scharakteryzowane zostały w sposób szczególnie skrupulatny, co warte jest pozytywnego odnotowania.

Podsumowując rezultaty eksperymentalne zaprezentowane w rozprawie, można z przekonaniem stwierdzić, że są one bardzo wartościowe, w istotny sposób wnoszące wkład do wiedzy o asymetrycznej syntezie złożonych pochodnych cukrowych.

Tekst rozprawy przygotowany został rzetelnie i starannie. Jej część literaturowa jest obszerna, spójna i zredagowana kompetentnie na wysokim poziomie merytorycznym.

Badania Własne stanowią doskonały przykład efektywnej realizacji ambitnego projektu naukowego. Praca napisana jest starannie, posiada nienaganną szatę graficzną i wolna jest, w mojej opinii, od uchybień merytorycznych. W pracy odnotować można nieliczne przeoczenia literowe i stylistyczne, które w niczym nie umniejszają mojej wysoce pozytywnej oceny ogólnej pracy. Z obowiązku recenzenta wymieniam niektóre z nich: i tak, termin „15 gram” winien być zastąpiony zwrotem „15 gramów” (str. 27), nazwa kwasu o symbolu KDN (str. 28) winna być spolszczona, uważam zwrot „załadunek katalizatora” (np. str. 87) za zbyt kolokwialny, słowo „zcyklinowane” pojawiło się na stronie 90 zapewne wskutek zbędnie włączonej autokorekty edytora tekstu, a także związek **284** (str. 93) nie jest alkaloidem. Pozostałe, nieliczne przeoczenia literowe nie są warte przytoczenia.

Stwierdzam zatem, że w mojej opinii dysertacja całkowicie spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem składam wniosek do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie rozprawy Pani mgr Marty Wolczko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Czarnocki