

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

Ocena

Pracy doktorskiej pt. „Badania nad otrzymaniem nowych stereoizomerów α -aminokwasów z wykorzystaniem równoważnika glicyny” wykonanej przez mgr Annę Jakubowską w Katedrze Chemii Farmaceutycznej, Zakładzie Fizykochemicznej Analizy Leku, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, pod kierunkiem dr hab. Katarzyny Kulig, prof. UJ

Stereochemiczna kontrola reakcji chemicznych jest jednym z fundamentalnych problemów współczesnej syntezy organicznej. W ostatnich latach obserwujemy niezwykle dynamiczny rozwój tej dziedziny uwieńczony zresztą wieloma spektakularnymi sukcesami. Mimo znacznego postępu, potrzeby i oczekiwania, choćby ze strony przemysłu farmaceutycznego, chemii związków naturalnych i szeroko rozumianej chemii leków są wciąż ogromne.

Wybór tematu pracy doktorskiej pani mgr Anny Jakubowskiej wpisuje się więc w ważny nurt badań współczesnej chemii organicznej i chemii leków i jest godny najwyższego uznania.

Przedstawiona do oceny praca liczy 131 str. (plus aneks) i posiada układ treści typowy dla tego rodzaju opracowań a więc część literaturową, część doświadczalną, prezentację badań własnych i wnioski. Piśmiennictwo zawiera 105 pozycji literaturowych, stanowiących bardzo trafny wybór.

Prezentowana rozprawa zawiera wyniki badań opisanych w siedmiu publikacjach naukowych, opublikowanych w prestiżowych czasopismach z listy filadelfijskiej. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) tych prac wynosi 12,509 a liczba punktów MNiSW = 165. Jak na wymogi stawiane pracom doktorskim jest to wynik imponujący. Należy dodać, że we wszystkich tych publikacjach pani mgr Anna Jakubowska jest pierwszym autorem. Publikacje te zostały dołączone jako aneks do głównego opracowania.

W części wstępnej swojej pracy Autorka omówiła rolę i znaczenie nienaturalnych aminokwasów we współczesnych badaniach nad poszukiwaniem nowych związków biologicznie aktywnych. Szczególnie uwypukliła rolę związków peptydowych, ich zalety, ale i wady w porównaniu z innymi cząsteczkami organicznymi. Mając na uwadze tematykę swojej pracy szczególną uwagę zwróciła na cykliczne, nienaturalne α -aminokwasy, które często stanowią ważne elementy strukturalne w projektowaniu i poszukiwaniu nowych leków. Następnie Autorka przedstawiła przegląd najważniejszych, współczesnych metod asymetrycznej syntezy α -aminokwasów zarówno metodami chemicznymi jak i biotechnologicznymi odnosząc się krytycznie do ich zalet i ograniczeń. Ze względu na charakter badań własnych, szczególną uwagę poświęciła metodom syntezy aminokwasów z wykorzystaniem tzw. równoważników glicyny.

Opracowanie to jest staranne, a właściwie dobrane przykłady stanowią dobrą ilustrację omawianych problemów. Ta część pracy zachowuje właściwe proporcje w stosunku do opisu badań własnych, nie jest zbyt obszerna, a równocześnie zawiera niezbędne informacje jako wprowadzenie do właściwego przedmiotu badań. Doktorantka wykazała, że sprawnie posługuje się literaturą naukową, potrafi pozyskać potrzebne informacje oraz dokonać ich weryfikacji i krytycznej oceny.

W dalszej części swojej pracy Doktorantka przechodzi do przedstawienia badań własnych, których celem było opracowanie nowej metody syntezy stereoizomerów nienaturalnych α -aminokwasów. Punktem wyjścia tych badań były niewątpliwie wcześniejsze dokonania i osiągnięcia zespołu kierowanego przez Promotora niniejszej dysertacji.

Autorka przyjęła założenie, że dogodną metodą otrzymania tego typu połączeń będzie synteza oparta na równoważniku glicyny, a jej wybór padł na chiralne połączenie opracowane w grupie prof. Wannera, będące jednopierścieniową pochodną oksazynonu, tj. 6-tert-butyl-5-metoksy-6-metylo-3,6-dihydro-2H-1,4-oksazyn-2-on, określanej w dalszej części recenzji jako związek (1).

Pierwszy etap realizacji badań obejmował optymalizację syntezy enancjomerów równoważnika glicyny (1). W ramach tej części badań skalę syntezy Autorce udało się zwiększyć czterokrotnie w porównaniu do opisanych w literaturze. Ponadto do syntezy równoważnika glicyny (1) użyto zsyntetyzowanych pochodnych odczynnika Mukaiyamy zaczepionych na fazie stałej lub na rozpuszczalnych polimerach.

Następnie Doktorantka zbadała możliwość zastosowania równoważnika glicyny (1) w reakcji jednoczesnego bis-alkilowania. W badaniach tych jako czynniki alkilujące zastosowano związki o charakterze bis-elektrofilu. Były to: związki zawierające w swojej strukturze fragment pochodzący od siarczanu(IV) lub (VI) i halogenopochodnej oraz związki będące pochodnymi cyklicznych siarczanów(IV) lub (VI).

Realizacja tej części badań zaowocowała otrzymaniem grupy 14 pochodnych, w większości nieopisanych do tej pory w literaturze. Ponadto dla większości związków Doktorantka opracowała metodę otrzymania ich enancjomerów.

Na kolejnym etapie badań zsyntetyzowane bis-elektrofile zostały użyte w reakcji alkilowania równoważnika glicyny (1). Na podstawie szczegółowej analizy fizykochemicznej wyznaczono konfigurację absolutną otrzymanych pochodnych spiranowych. Określono również zależności pomiędzy strukturą przestrzenną substratów i produktów. Ponadto za pomocą metod modelowania molekularnego wyjaśniono stereochemię reakcji alkilowania równoważnika glicyny (1) przy użyciu ditlenku (R)-4-chlorometylo-1,3,2-dioksotiolanu. Na podstawie analizy otrzymanych wyników wykazano, że na konfigurację przestrzenną spiranowego atomu węgla otrzymanych produktów alkilacji w zależności od stosowanych reagentów ma wpływ nie tylko konfiguracja równoważnika glicyny, ale również konfiguracja czynników alkilujących.

Końcowym etapem przeprowadzonych prac było opracowanie warunków hydrolizy produktów alkilacji. W wyniku tych prac otrzymano pochodne enancjomerów następujących cyklicznych aminokwasów: kwasu 1-aminocyklopropano- i 1-aminocyklopenatanokarboksylowego.

W części doświadczałnej Doktorantka w sposób staranny i przejrzysty przedstawiła metodykę wszystkich prac eksperymentalnych, szczegóły przeprowadzonych syntez i procedur fizykochemicznych i analitycznych. W opisie związków ograniczyła się do tych połączeń, które nie zostały zawarte w opublikowanych pracach stanowiących aneks do dysertacji. Decyzję tę uważam za ze wszech miar słuszną i godną 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, dobrze 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

obliczeniowych, umiejętność opracowywania i przejrzystej prezentacji otrzymanych wyników.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, jasnym i precyzyjnym językiem. Ewentualnie rekomendował bym zastąpienie wyrażenia „centrum chiralne” bardziej precyzyjnym określeniem „centrum stereogeniczne”. Praca opracowana jest niezwykle starannie pod względem graficznym, edytorskim i estetycznym. Kilka drobnych pomyłek o charakterze korektorskim w żadnym wypadku nie wpływa na bardzo wysoką ocenę całej pracy.

Oceniając całościowo pracę doktorską pani mgr Anny Jakubowskiej pragnę stwierdzić, że obejmuje ona bardzo dobrze zaplanowane, starannie wykonane i dobrze udokumentowane badania, przekraczające w wielu aspektach zwyczajowe wymagania dla prac doktorskich. Praca zawiera bardzo staranną analizę strukturalną i stereochemiczną otrzymanych połączeń, opartą głównie na dwuwymiarowych technikach NMR, którymi Doktorantka posługuje się z precyzją i swobodą. Uzyskane wyniki są wiarygodne i bardzo przejrzysto zaprezentowane.

Praca wnosi konkretne wartości naukowe w badaniach nad stereochemiczną kontrolą reakcji syntezy organicznej wnosząc tym samym znaczny wkład nad współczesnymi i nowoczesnymi badaniami nad poszukiwaniem nowych związków biologicznie aktywnych.

W oparciu o powyższe stwierdzam że, przedstawiona do oceny praca doktorska pani mgr Anny Jakubowskiej 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).

Proszę Wysoką Radę Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum o dopuszczenie pani mgr Anny Jakubowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wniosek o wyróżnienie pracy - uzasadnienie


Przedstawiona do oceny dysertacja mgr Anny Jakubowskiej ma nowatorski charakter oraz walory zarówno czysto poznawcze jak i aplikacyjne. Praca zawiera bardzo obszerne i staranne badania, przekraczające zwyczajowe wymagania dla tego typu opracowań. Większość tych badań została opisana w siedmiu publikacjach naukowych, opublikowanych w prestiżowych czasopismach z listy filadelfijskiej, a Doktorantka jest w nich pierwszym

autorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) tych prac wynosi 12,509 a liczba punktów MNiSW = 165.

Mając to na uwadze, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego CM z wnioskiem o wyróżnienie pracy.

Kraków, 8 lutego 2016 r.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chemii Organicznej UJ CM


Prof. dr hab. Marek Cegła