

Gdańsk dn. 05.09.2017 r.

Prof. dr hab. Bernard Lammek
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Gdański
Tel. (58) 523 3157
e-mail: bernard@chem.univ.gda.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Zakaszewskiej
pt. „3-Acyloketeny generowane z 5-acylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-
dionów w syntezie mono i bicyklicznych układów β -laktamowych”**

Fakt, iż β -laktamy odgrywają istotną rolę w medycynie sprawia, że związki te są obiektem zainteresowania wielu laboratoriów badawczych na całym świecie. Uderza przy tym różnorodność prowadzonych badań od określenia budowy i syntezy, poprzez próbę poznania struktury przestrzennej i prac zmierzających do określenia zależności struktura – aktywność do praktycznego ich wykorzystania. Narastające „współzawodnictwo” między mikroorganizmami chorobotwórczymi wytwarzającymi mechanizmy odporności wielolekowej a chemikami syntetykami modyfikującymi znane i poszukującymi nowych, skutecznych środków leczniczych sprawia, że konieczne staje się opracowanie nowych metod syntezy, szczególnie antybiotyków, ale też znalezienie modyfikacji tych znanych, często otrzymywanych w procesach biotechnologicznych. Doktorantka postanowiła włączyć się w tą ciekawą i aktualną tematykę stawiając sobie za cel badań opracowanie stereoselektywnej metody syntezy układów β -laktamowych wykorzystującej 5-acylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-

WYDZIAŁ CHEMICZNY
UNIWERSYTETU GDAŃSKIEGO
12. 09. 2017
858

Prodziekan ds. Nauki
prof. dr hab. inż. Agata Kozłowska,
prof. zw. PG
WYDZIAŁ CHEMICZNY
121

diony oraz 5 – karbamoilo – 2,2 - dimetylo – 1,3 – dioksa – 4,6 – diony jako źródło ketenów w cykloaddycji [2+2] do aldimin. Kolejnym zadaniem sformułowanym po analizie rezultatów uzyskanych w wyniku tych eksperymentów było badanie cyklizacji metatecznych β -laktamów i 1,3 – oksazynonów będących produktami reakcji termicznego rozkładu pochodnych kwasu Meldruma w obecności aldimin.

Recenzowana rozprawa należy do tych, których już nawet pobieżne przejrzenie sprawia, że jest się w pełni przekonany o jej godnej wyróżnienia wartości. Szczegółowe przedstawienie rezultatów eksperymentów wykonanych przez Opiniowaną sprawiłoby, że recenzja byłaby znacznie dłuższa niż to jest w zwyczaju. Dlatego ograniczę się do krótkiego opisu badań oraz wymienienia tylko najistotniejszych, moim zdaniem, osiągnięć.

W pierwszej fazie badań Doktorantka skoncentrowała się na wstępnych eksperymentach, których celem była synteza laktamów z zastosowaniem indukcji asymetrycznej w części aminowej iminy. Okazało się, że prawdziwą jest hipoteza o możliwości stereoselektywnej metody syntezy układów β -laktamowych z wykorzystaniem 5 – (hydroksy (fenylo) metyleno – 2,2 – dimetylo – 1,3 – dioksa – 4,6 – dionu. Kolejnym krokiem była optymalizacja warunków reakcji tj. dobór rozpuszczalnika, proporcji reagentów, czasu reakcji a także sprawdzenie wpływu na jej wydajność takich czynników jak obecność HCl czy katalitycznej ilości DMF. Najkorzystniejsze warunki reakcji pozwoliły na uzyskanie wydajności około 30%. Najwartościowszą częścią rozprawy są jednak reakcje stereoselektywnej [2+2] cykloaddycji imin zawierających centrum asymetrii w części aminowej do ketenów generowanych z 5-(hydroksy(alkilo/arylo) metyleno – 1,3 – dioksa – 4,6 – dionów. W pracy opisano też próby syntezy z udziałem innych induktorów asymetrii. Część tą uzupełniają obliczenia nadmiarów diastereoizomerycznych poszczególnych 2 – azetydynonów oraz informacje na temat konformacji absolutnej wybranych związków (analiza widm NOESY). Ukoronowaniem badań jest jednak, co nie zdarza się często w rozprawach doktorskich, bardzo interesująca i eksperymentalnie potwierdzona hipoteza alternatywnego mechanizmu reakcji syntezy β -laktamów na drodze cyklizacji ketenów z iminami. Zakłada ona, że cykloaddycji ketenów

generowanych z pochodnych kwasów Meldruma do imin w obecności HCl jest efektem nukleofilowej addycji ketenu do elektrofilowego węgla soli iminowych oraz następującej po tym cyklizacji.

Ostatnia faza badań to reakcje metateczne katalizowane kompleksem kompleksem Grubbsa pierwszej generacji dotyczące syntezy związków bicyklicznych zawierających powstały w reakcji RCM siedmioczłonowy pierścień skondensowany z cztero lub sześcioczłonowym fragmentem.

Podsumowując, chciałbym raz jeszcze podkreślić najważniejsze moim zdaniem osiągnięcia Doktorantki. Jest to opracowanie i potwierdzenie hipotezy o alternatywnym mechanizmie [2+2] cykloaddycji generowanych termicznie z kwasów Meldruma ketenów z iminami, otrzymanie reprezentatywnej grupy diastereoizomerycznych 3-acylo i 3-karbamoilo- β -laktamów oraz ustalenie konfiguracji absolutnej wybranych związków.

Przechodząc do oceny pracy stwierdzam, że Doktorantka wykonała kolokwialnie mówiąc – kawał dobrej roboty. Układ recenzowanej pracy jest prawidłowy i typowy dla rozpraw doktorskich, nie będę go więc omawiał. Warto jednak zauważyć, że opis eksperymentów podjętych przez Doktorantkę poprzedzony został częścią teoretyczną dotyczącą szeroko rozumianej tematyki otrzymywania β -laktamów. Ta część świadczy o bardzo dobrej znajomości zagadnień teoretycznych, które są przedmiotem rozprawy i mogłaby być, moim zdaniem, podstawą artykułu przeglądowego. Jak już wspominałem oceniam wysoko zarówno jakość jak i ilość przeprowadzonych w ramach rozprawy eksperymentów. Nie waham się stwierdzić, że jestem pod wrażeniem zarówno wiedzy, która pozwoliła na ich zaprojektowanie, jak umiejętności syntetycznych, które niezbędne były w ich wykonaniu. Doktorantka jawi się więc jako sprawny eksperymentator umiejący zarówno prawidłowo zaprojektować swe badania, jak i perfekcyjnie je wykonać. Jest to cecha bardzo, w moim przekonaniu, cenna – niestety coraz rzadsza, gdyż obecnie naukowcy wolą zajmować się mniej stresogennymi problemami chemii organicznej niż synteza nowych związków, która jest często trudna, czasochłonna i wymagająca oprócz wiedzy ogromnej wytrwałości i cierpliwości.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną a ilość tzw. literówek niewielka.

Podsumowując – z lektury recenzowanej pracy wynika jasno, że przesłanki skłaniające Doktorantkę do podjęcia badań były właściwe a sposób planowania i wykonania eksperymentów jest godny podziwu. Trafne i ciekawe są również wyciągnięte przez Autorkę wnioski. Praca wnosi niewątpliwie elementy nowości naukowej w tematykę syntezy β -laktamów. Moim zdaniem Doktorantka planując i wykonując eksperymenty wykazała się wiedzą teoretyczną i udowodniła, że umie prawidłowo dobierać źródła literaturowe. Dorobek Pani mgr Anny Zakaszewskiej to trzy artykuły w New Journal of Chemistry oraz cztery prezentacje na konferencjach naukowych. W artykułach oryginalnych Doktorantka jest pierwszą Autorką.

Konkludując stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska spełnia wymogi zwyczajowe oraz te wynikające z ustawy o stopniach i tytułach naukowych. Zwracam się zatem do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej o dopuszczenie mgr Anny Zakaszewskiej do dalszego etapu przewodu doktorskiego. Ponadto mając na uwadze wagę uzyskanych wyników, włożony wkład pracy oraz opublikowanie jej rezultatów w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej wnoszę o uznanie rozprawy za wyróżniającą.

Prof. dr hab. Bernard Lammek

