

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. Karola Sikory
pt. *Synteza i badanie aktywności biologicznej czwartorzędowych soli alditoliloamoniowych
oraz (glikopiranozyd alkilo)amoniowych*

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr. Karola Sikory powstała w Zakładzie Chemii Cukrów Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod promotorstwem dr hab. Beaty Liberek, prof. UG i dr Barbary Dmochowskiej.

Doktorant postawił sobie ambitny cel polegający na syntezie, identyfikacji oraz ustaleniu aktywności biologicznej czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych cukrów, anhydroalditoli i dianhydroheksitoli. Cel ten był realizowany poprzez zaplanowanie nowych związków chemicznych z wykorzystaniem dorobku naukowego pracowników Zakładu Chemii Cukrów, w tym śp. prof. dr. hab. Andrzeja Wiśniewskiego.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską stwierdzam, że postawiony cel został osiągnięty.

Mgr Karol Sikora zawarł treść swoich badań w rozprawie doktorskiej liczącej 239 stron. Rozprawa składa się z części literaturowej, celu pracy, schematów przeprowadzonych syntez, omówienia wyników, części doświadczalnej, podsumowania, streszczenia i spisu literatury. Został również wydzielony rozdział dotyczący dorobku naukowego Doktoranta.

W części literaturowej omówione zostały różnorodności strukturalne, zastosowania, metody syntezy alditoli i anhydroalditoli oraz czwartorzędowe sole amoniowe od ich występowania, poprzez zastosowanie i właściwości, do wad przy aplikacji. W ostatnim



DZIEKANAT
Wydziału Chemii UG

Wpłynęło dn. _____

L.dz. _____

podrozdziale omówione zostały wyniki prac wykonanych w Zakładzie Chemii Cukrów Uniwersytetu Gdańskiego.

Poruszane zagadnienia są bardzo dobrze opracowane i dokładnie zapoznają czytelnika z tematyką rozprawy doktorskiej. Cytowane piśmiennictwo zostało zestawione w oddzielnym rozdziale zatytułowanym *Spis literatury*. Łącznie cytowane są 213 pozycje. Wybór publikacji jest uzasadniony, dobrze przemyślany i wskazuje na opanowanie bogatego piśmiennictwa z obszaru wybranej dziedziny.

W przypadku omawiania czwartorzędowych soli amoniowych zabrakło mi jednoznacznego rozgraniczenia na prekursorzy cieczy jonowych i cieczy jonowe. Jednocześnie zabrakło odniesienia do fundamentalnych prac przeglądowych o cieczach jonowych. Przy cytowaniu katalizy przeniesienia fazowego zacytowałbym prace jej twórcy, prof. Mąkoszy.

Szczególnego wyjaśnienia wymaga stwierdzenie: czwartorzędowe cieczy jonowe działają przeciwwirusowo. Czy można im przypisać takie działanie?

Czy przedstawiona na rysunku 2.21 struktura tubokuraryny jest poprawna?

Wydzielenie rozdziału, zatytułowanego *Schematy przeprowadzonych syntez* i zamieszczenie go przed *Omówieniem wyników* uważam za bardzo trafne. Tak zastosowana konstrukcja w monografii pozwoliła mi szybciej i dokładniej zapoznać się z olbrzymim materiałem doświadczalnym.

Doktorant otrzymał czwartorzędowe sole amoniowe o hybrydyzacji sp^2 i sp^3 będące:

- pochodnymi D-glukopiranozydów z łączniekiem heksyloksylowym,
- pochodnymi D-ksylopiranozydów,
- pochodnymi 1,4-anhydro-D,L-galaktitolu,
- amoniowymi i gemini pochodnymi 1,4:3,6-dianhydroheksitoli.

Mgr Sikora zaplanował wieloetapowe syntezy, które obejmują również syntezę efektywnego czynnika czwartorzędowego - aminy alifatycznej z krótkimi i długimi podstawnikami, jak i pirydyny i jej pochodnych. Syntezy wykonał z bardzo dużą starannością w skali mikro molowej. Na uwagę zasługuje fakt opracowania optymalnej metody syntezy, uwzględniając temperaturę reakcji, czas reakcji, stosunek molowy substratów oraz rodzaj katalizatora czy rozpuszczalnika. Jednocześnie dla reakcji wewnątrzcząsteczkowej dehydratacji galaktitolu dobrał kwasowe środowisko reakcji. Dla każdej z zaplanowanych grup soli amoniowych i pirydyniowych konieczne było dopracowywanie metody syntezy.

W nowatorski charakter pracy doktorskiej wpisuje się synteza nowych licznych bromków, tosylianów, triflanów i ditriflanów pochodnych: cukrów, anhydroalditoli oraz dianhydroheksitoli. Ogólnie są to czwartorzędowe sole amoniowe. Nasuwa się pytanie: czy można je traktować jako prekursorzy cieczy jonowych, czy są to ciecze jonowe topiące się poniżej temperatury wrzenia wody (100°C) lub niskotemperaturowe ciecze jonowe?

Wśród syntezowanych związków są monosole i gemini, w tym również chiralne sole. Na szczególną uwagę zasługują syntezowane sole 3-karbamoilopirydyniowe, które reprezentują sole pirydyniowe całkowitego pochodzenia naturalnego. Moim zdaniem posiadają one olbrzymi potencjał aplikacyjny. Z punktu widzenia eksperymentalnego bardzo cenne jest dopracowanie przez Doktoranta efektywnego układu rozwijającego dla TLC, uwierzytelniającego własny warsztat badawczy.

Otrzymane produkty w skali miligramowej zostały prawidłowo oczyszczone i zidentyfikowane. Doktorant wykonał bardzo staranne badania strukturalne, przypisując konfiguracje i konformacje syntezowanym związkom zgodnie z obowiązującymi kryteriami. Dla chiralnych soli wykonał pomiary skręcalności właściwej. Wykonany opis i interpretacja widm

NMR, MS i analiza struktury krystalograficznej wskazują, jak wysokiej klasy chemikiem, syntetykiem jest Doktorant.

Godne uwagi jest podkreślenie faktu, że Doktorant nie tylko koncentrował się na zaplanowanym produkcie reakcji, ale analizował mieszaninę poreakcyjną, starając się zidentyfikować produkty uboczne. Powstawanie produktów ubocznych w syntezie czwartorzędowych soli amoniowych nie jest praktycznie badane, a już na pewno nie jest analizowane. W przypadku nieudanych zaplanowanych syntez Doktorant znajduje uzasadnienie niepowodzenia w strukturze substratów lub rodzaju użytej żywicy jonowymiennej.

Wnikliwa analiza składu mieszaniny poreakcyjnej zaowocowała dyskusją nad mechanizmem reakcji czwartorzędowania amin. Doktorant wykazał na podstawie analizy mieszaniny produktów, że reakcja 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-triflilo-D-glukitolu z pirydyną przebiega według mieszanego mechanizmu S_N1 i S_N2 .

Badana była nie tylko reakcja czwartorzędowania, ale również proces *O*-alkilowania pozwalający zablokować grupy hydroksylowe w użytych substratach. Syntezy *O*-acylowych pochodnych D-heksitoli oraz *O*-triflilowanie pochodnych D-glukitolu, znane w literaturze, wymagały modyfikacji na potrzeby zaplanowanych syntez. Doktorantowi z powodzeniem udało się opracować metody charakteryzujące się wydajnościami powyżej 70 i 90%.

Do nowości naukowej mogę zaliczyć wyizolowanie trzeciorzędowej aminy pochodnej 1,4:2,6-dianhydroheksitolu w wyniku reakcji następczej po etapie czwartorzędowania i zaproponowanie mechanizmu transferu grupy metylowej z czwartorzędowej soli amoniowej do trzeciorzędowej aminy. Taki transfer nie jest opisany w literaturze, a wykorzystanie czwartorzędowej soli amoniowej jako czynnika metylującego ma istotne znaczenie w syntezie organicznej.

Wykonanie badań biologicznych dotyczących aktywności wobec bakterii i grzybów, jak i aktywności mutagennej syntezowanych związków jest bardzo cenne i wzbogaca pracę doktorską o aspekt aplikacyjny. Mgr Sikora prawidłowo opisał uzyskane wyniki aktywności biologicznej i skorygował je z budową kationu.

Generalnie użyte w monografii nazewnictwo związków chemicznych jest zgodne z obowiązującymi kryteriami. Pojawił się dwutlenek węgla zamiast ditlenek węgla czy bromek cetylopirydyniowy zamiast heksadecylopirydyniowy.

W monografii czas jest podawany w minutach, godzinach i dniach, niepotrzebnie został w niektórych opisach podany w h. Jednostka objętości jest konsekwentnie podawana w cm^3 , ale pojawiła się również w μl czy ml.

Za najważniejsze elementy naukowe recenzowanej pracy uważam:

- zaprojektowanie, otrzymanie i zidentyfikowanie szeregu nowych czwartorzędowych soli alditoliloamoniowych oraz (glikopiranozyd alkilo)amoniowych, z których na wyróżnienie zasługują syntezowane sole 3-karbamoilopirydyniowe będące solami całkowitego pochodzenia naturalnego,
- zaproponowanie mechanizmu powstawania 1,4:2,6-diahydro-D,L-galaktiolu, produktu ubocznego w syntezie tosylianów *N*-(1,4-anhydro-6-deoksy-D,L-galaktitol-6-yl)amoniowych,
- zaproponowanie mechanizmu transferu grupy metylowej z czwartorzędowej soli amoniowej do trzeciorzędowej aminy.

Doktorant udowodnił, że potrafi planować eksperymenty, budować stanowiska badawcze na wysokim poziomie naukowym i wnikliwie oceniać uzyskane wyniki, wyprowadzając

poprawne wnioski. Jestem pod wrażeniem wykonanej pracy eksperymentalnej i interpretacji uzyskanych wyników.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. Nr 65, poz.595 z 16 kwietnia 2003) „*O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki*” i wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie Pana mgr. Karola Sikory do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Doceniając dokonania Doktoranta, uzyskane wyniki oraz fakt ich opublikowania w renomowanych czasopismach naukowych upoważniałyby mnie do przedłożenia wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej. Z przykrością stwierdzam, że nie mogę postawić tego wniosku w świetle otrzymanego *Regulaminu wyróżniania doktoratów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego*.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Julian P...' with a large, stylized initial 'J'.