

Poznań, 30.07.2013

Prof. dr hab. Maria D. Rozwadowska
Wydział Chemii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza

Recenzja
rozprawy habilitacyjnej dr Izabelli Jastrzębskiej
„Chemia [4,5] spiroketali steroidowych”

W skład przedłożonej do oceny rozprawy habilitacyjnej dr Izabelli Jastrzębskiej, zatytułowanej „Chemia [4,5]spiroketali steroidowych”, wchodzi cykl siedmiu powiązanych tematycznie publikacji, ogłoszonych w czasopismach krajowych (dwie, o IF 0.5) i prestiżowych, międzynarodowych o IF od 2.6 do 4.5, które ukazały się w latach 2005 – 2012. Spośród nich sześć stanowi publikacje współautorskie, których, jak wynika z oświadczenia Habilitantki, była głównym wykonawcą i autorem. Natomiast wyłącznie jej autorstwa jest najnowsza z publikacji, obszerny artykuł przeglądowy, ogłoszony w *Current Organic Chemistry*, związany z tematyką prezentowaną w rozprawie habilitacyjnej, omawiający także rezultaty badań Autorki.

Na jej dorobek naukowy składa się ponadto jeszcze czternaście publikacji związanych z badaniami nad pochodnymi steroidów, które prowadzone są na terenie Zakładu Chemii Produktów Naturalnych Uniwersytetu w Białymstoku w zespole profesora Jacka Morzyckiego. Rezultaty badań, w których uczestniczyła Habilitantka, były prezentowane na dwudziestu konferencjach i zjazdach naukowych, głównie krajowych, w postaci wykładów i posterów. Badania te były finansowane przez krajowe granty naukowe, w pięciu z nich uczestniczyła jako wykonawca.

Główne tezy rozprawy habilitacyjnej dr Jastrzębska przedstawiła w postaci autoreferatu liczącego 33 strony maszynopisu.

Badania, które prowadziła od początku pracy naukowej dotyczyły, w ogólnym ujęciu, chemii steroidów. Jako podstawę rozprawy habilitacyjnej wybrała przekształcenia sapogenin spirostanowych, związków steroidowych zawierających dwa dodatkowe pierścienie spiranowe (E i F), wbudowane pomiędzy atomami węgla C-16 i C-17 podstawowego szkieletu węglowego steroidów. Sapogeniny są aglikonami saponin, naturalnie występujących glikozydów, o znanej aktywności biologicznej, znajdujących także zastosowanie w medycynie. Produkty różnego rodzaju transformacji, prowadzonych w obrębie tych pochodnych, są często wykorzystywane w syntezie farmaceutyków. Jeden rodzaj takich przekształceń, mających na celu zwiększenie hydrofilowości

sapogenin, prowadziła Habilitantka, poddając „piranozowy” pierścień F sapogenin spiranowych hydroksylacji, aby nadać mu charakter „cukrowy”. Wychodząc z 23-okso pochodnych prowadziła dwie serie syntez, których kluczowym etapem było utworzenie podwójnego wiązania w pierścieniu F. Jedna z tych syntez polegała na dehydrogenacji pierścienia F za pomocą układu $(\text{PhSe})_2/\text{PhIO}_2$ prowadzącej do 23-24 olefiny, która była następnie poddana redukcji ($\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$) i dihydroksylacji (OsO_4) dając pochodną z trzema grupami hydroksylowymi w położeniach 23,24,25. W drugiej metodzie, wytworzona metodą Shapiro 24-25 olefina poddawana była hydroksylacji allilowej (SeO_2) a następnie dihydroksylacji (OsO_4) dając izomer 24-*epi*. W obydwu przypadkach wszystkie etapy reakcji miały przebieg wysoce stereoselektywny, w wyniku którego tworzył się jeden stereoizomer i to z bardzo dobrymi wydajnościami. Mechanizm i przebieg steryczny każdego etapu tych syntez był wyjaśniany, a struktura poszczególnych substancji przejściowych potwierdzona, także metodą rentgenograficzną. Należy dodać, iż produkty tych reakcji poddane były testom na cytotoksyczność, co dowodzi zainteresowania dr Jastrzębskiej także możliwością praktycznego zastosowania wyników prowadzonych badań podstawowych.

Należy podkreślić, że badania prowadzone na substancjach o złożonej strukturze przebiegają często nietypowo i wielokierunkowo, niejednokrotnie pociągając za sobą przegrupowania cząsteczkowe i izomeryzację. Te dwa ostatnie procesy, zachodzące podczas transformacji sapogenin w środowisku kwaśnym, budziły szczególne zainteresowanie Kandydatki. Np., przegrupowanie zaobserwowane podczas traktowania octanu tigogeniny kwasem Lewisa doprowadziło do izomerycznego układu [4,5] spiranowego na skutek migracji tlenu od atomu C-22 do C-23, poprzez trójczłonowy selenotlenek. W wyniku przegrupowania Baera-Villigera z udziałem nadkwasów, zamiast oczekiwanego ortoestru powstała mieszanina γ - i δ -laktonów, podczas gdy pod wpływem TMSOTf, utworzyła się także pochodna z pierścieniem dihydrofuranowym dołączonym do atomu C-22, także jako wynik przegrupowania. Podobnie izomeryczny [4,5] spirostan, dominujący produkt reakcji 23,24-epoksydów zachodzącej pod wpływem $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ był rezultatem przegrupowania.

Do cennych osiągnięć Habilitantki należy zaliczyć fotochemiczną izomeryzację atomu węgla C-22 (spiro) w 23-keto pochodnych, proces, którego do tej pory się nie udawało przeprowadzić. Wprawdzie wydajność tych reakcji była niewielka, lecz w produktach większość stanowiły substraty. Zmiana konfiguracji podczas tej reakcji została udowodniona badaniami strukturalnymi produktów, zarówno metodami spektralnymi, $^1\text{H NMR}$, MS-ESI, ECD jak i metodą krystalograficzną, a mechanizm jej przebiegu został logicznie zaproponowany. Okazało się, że otrzymane izomery są nietrwałe; w roztworze ulegają powrotnej izomeryzacji, dając produkt o trwalszej konfiguracji, spotykanej także w sapogeninach pochodzenia naturalnego.

W końcowej części Autoreferatu dr Jastrzębska omawia pozostałą część osiągnięć

naukowych. Jako szczególnie wartościowe wymienia eksperymenty związane z syntezą części steroidowej aglikonu OSW-1, opracowanie nowej procedury α -bromowania ketonów steroidowych poprzez enolan trietyloboranowy i jego reakcję z NBS, oraz syntezę cyklopenta[b]antracenu, potencjalnego neurosteroidu. Ta ostatnia, wieloetapowa synteza, wykonywana w początkowym okresie pracy zawodowej, wskazywała już wówczas na duże predyspozycje Autorki do prowadzenia badań naukowych a także jej ugruntowaną wiedzę i zręczność eksperymentatorską.

Należy podkreślić, że badania związane z syntezą i transformacjami złożonych cząsteczek organicznych, posiadających w dodatku kilka centrów stereogenicznych, należą do badań wyjątkowo trudnych, wymagających ogromnego nakładu pracy eksperymentalnej, zaangażowania, zręczności i cierpliwości eksperymentatora.

Kandydatka brała i bierze także aktywny udział w działalności dydaktycznej i organizacyjnej Wydziału. Z osiągnięć dydaktycznych należy wymienić szczególnie jej duży wkład w opiekę naukową nad pracami magisterskimi i licencjackimi oraz nad doktorantami, także w charakterze promotora pomocniczego. Z prowadzonych prac organizacyjnych na czoło wysuwa się udział w popularyzacji nauki poprzez wykłady popularnonaukowe, targi edukacyjne, festiwale naukowe, olimpiady chemiczne.

W wyniku analizy przedłożonego materiału pragnę stwierdzić, iż dr Jastrzębska posiada znaczący dorobek naukowy, cechuje ją gruntowna znajomość badanej dziedziny naukowej, umiejętność stawiania i rozwiązywania problemów naukowych oraz prezentowania osiągniętych wyników. W moim przekonaniu, jest ona w pełni dojrzałym pracownikiem naukowym. Posiada także odpowiednie doświadczenie i zasługi w działalności dydaktycznej i organizacyjnej.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, iż w moim przekonaniu, całokształt osiągnięć naukowych, doświadczenie w działalności dydaktycznej i zaangażowanie w prace organizacyjne dr Izabeli Jastrzębskiej spełniają wymogi Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (z 2003r, 2005r i 2011r) i popieram wniosek o nadanie jej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Maria Rozwodowska