



Ocena rozprawy habilitacyjnej i osiągnięć

dr Izabelli Jastrzębskiej ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego na podstawie
monotematycznego cyklu publikacji zatytułowanego:

„*Chemia [4,5]-spiroketali steroidowych*”

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Dr Izabella Jastrzębska, adiunkt w zespole Profesora Jacka Morzyckiego w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku, ukończyła studia wyższe w 1998 roku i uzyskała tytuł zawodowy magistra na podstawie pracy dyplomowej pt: „*Synteza pochodnych 1-(2-pirymidylo)-piperazyny o działaniu uspokajającym i nasennym*”. Pracę doktorską zatytułowaną: „*Nowe reakcje sapogenin steroidowych*” Pani Izabella Jastrzębska wykonała pod promotorskim kierownictwem Profesora Morzyckiego i obroniła na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego 3 grudnia 2003 roku.

Jak wynika z przedstawionych w autoreferacie informacji, Pani Jastrzębska była pierwszy raz zatrudniona na etacie asystenta w Instytucie Chemii UwB w dniu 15.02. 2001 roku i z pewnymi przerwami pracowała na tym etacie do 30.09. 2004 roku. Pierwszego października 2004 roku po uzyskaniu stopnia doktora, Habilitantka awansowała na stanowisko adiunkta w tym samym zespole Profesora Jacka Morzyckiego i na tym stanowisku pracuje do chwili obecnej. W roku akademickim 2005/2006 Pani dr I. Jastrzębska odbywała zagraniczny staż podoktorski w Washington Medical School, St. Louis, USA pod naukową opieką Profesora D. W. Coveya.

Rozprawę habilitacyjną dr Izabelli Jastrzębskiej stanowi monotematyczny cykl 7 publikacji, opublikowanych w latach 2005-2012. Wśród tych publikacji jest 6 prac oryginalnych oraz monoautorski artykuł przeglądowy uwypuklający osiągnięcia Habilitantki opublikowany w *Current Organic Chemistry* w 2012 roku. Wszystkie artykuły oryginalne są wieloautorskie, jak to zazwyczaj jest w badaniach dotyczących syntezy organicznej. Łączny współczynnik wpływu oddziaływania (IF) publikacji wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej wynosi 17.02, co daje średni IF na jedną pracę z tego cyklu 2.432. Jest to rezultat przyzwoity zważywszy, że dwie ciekawe prace zostały opublikowane w *Polish Journal of Chemistry* o niskim IF. Swoją wkład w powstanie poszczególnych publikacji, polegający głównie na: opracowaniu głównego założenia publikacji, zaplanowaniu i przeprowadzeniu syntez, wyizolowaniu produktów, nadzorowaniu analiz związanych z ustalaniem struktury i współdziałanie w pisaniu publikacji, szacuje Habilitantka w wymiarze procentowym od 60, poprzez 70, 75, 80 i 85%. W przypadku pracy przeglądowej jest to oczywiście udział 100%-owy. Taki wkład merytoryczny Habilitantki potwierdzają

współautorzy wspólnych publikacji, szacując swój merytoryczny udział, głównie w ustalaniu struktur syntezowanych związków metodami krystalograficznymi, spektroskopowymi lub obliczeniowymi. W dokumentach habilitacyjnych Doktor Jastrzębskiej znajdujemy 19 oświadczeń współautorów. Chcę podkreślić staranność Habilitantki w wypełnieniu obowiązku skompletowania tytułu oświadczeń. Nie udało się uzyskać jednego tylko oświadczenia od byłego magistranta, ale w tym przypadku stosowne oświadczenie złożyła Profesor Zofia Urbańczyk-Lipkowska, która była opiekunem pracy magisterskiej Pana Wójcika. Profesor Jacek Morzycki jest współautorem wszystkich publikacji stanowiących cykl habilitacyjny w toczącym się postępowaniu i jego udział w powstawaniu publikacji Pani Jastrzębskiej polegał na, jak to sam określa w oświadczeniach: cyt. „... *konsultacjach w trakcie wykonywania badań oraz współudziale w przygotowaniu publikacji*”. Analiza całego dorobku naukowego i tematyki habilitacji a także oświadczenia współautorów, w szczególności Profesorów: Jacka Morzyckiego, Jadwigi Frelek, Rosa Santillan i Zofii Urbańczyk – Lipkowskiej pozwalają mi na stwierdzenie, że Habilitantka wykreowała swoją linię badań saponin steroidowych i odgrywała w tych badaniach zasadniczą rolę. Pewną słabością przedstawionego dorobku jest fakt (dosyć powszechny w naszej tradycji), że tylko w jednym przypadku publikacji z cyklu habilitacyjnego dr Jastrzębska jest autorem do korespondencji. Druga jednoautorska publikacja Pani Jastrzębskiej ukazała się w 2013 roku.

Zestaw 7 publikacji stanowiących podstawę wniosku habilitacyjnego, został poprzedzony 33 stronicowym wprowadzającym autoreferatem. Wszystkie te publikacje zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym i w okresie po uzyskaniu przez Kandydatkę doktoratu, w następujących czasopiśmie: *Polish Journal of Chemistry* -2 prace, *Tetrahedron*- 1 praca, *Steroids*- 2 prace, *Journal of Organic Chemistry* -1 praca i w *Current Organic Chemistry* – 1praca.

Badania naukowe Habilitantki należą do nurtu chemii związków naturalnych a w szczególności dotyczą badań struktury, syntezy, właściwości, przemian i poszukiwania nowych zastosowań saponin steroidowych, a w szczególności saponin spirostanowych z układem [4,5] spiroketalowym. Podjęty przez Panią Jastrzębską temat saponin steroidowych, mimo upływu wielu lat od czasu pierwszych doniesień, jest ciągle bardzo ważnym i aktualnym problemem badawczym. Saponiny steroidowe występują w wielu roślinach i z tego źródła mogą być uzyskiwane w dużych ilościach. Saponiny, ze względu na swoją aktywność biologiczną, od dawna znajdowały zastosowania w lecznictwie. Ich znaczenie jest także bardzo istotne w przemyśle farmaceutycznym, ponieważ wiele z nich stosowanych jest jako surowce w syntezie kortykosteroidów i hormonów płciowych.

Obiekty badań Habilitantki to związki o rozbudowanej strukturze, zawierające w swojej budowie część steroidową i pseudocukrową. Z formalnego punktu widzenia można je zakwalifikować do grupy glikozydów steroidowych przyjmując, że piranozowy pierścień F z pozostałym fragmentem cząsteczki saponeniny połączony jest zarówno wiązaniem O-, jak i C-glikozydowym, poprzez pozycję spiro (C22). Eksploracja tego interesującego tematu badań, wynika zarówno z aspektów poznawczych jak i aplikacyjnych. Habilitantka zainteresowała się głównie badaniem możliwości przemian i funkcjonalizowania pierścienia F w spirostanowych saponeninach o potencjalnym działaniu cytotoksycznym, nazwanych przez dr Jastrzębską glikospirostanami.

W rozprawie wydzielić można pewne ścieżki badawcze, przeplatające się wzajemnie w dołączonych publikacjach.

Kandydatka klasyfikuje to tak:

- synteza "glikospirostanów" sapogenin spirostanowych z pierścieniem F
- badanie izomeryzacji sapogenin w pierścieniu F
- reakcje spirostanów z bezwodnikiem benzenoseleninowym (BSA);
- przykłady reakcji przegrupowania w układzie spirostanowym

Tak zaplanowane i przeprowadzone badania dr Izabelli Jastrzębskiej nadają im indywidualny charakter i wyróżniają się ścieżką tematyczną na tle prac prowadzonych w grupie Profesora Morzyckiego, dotyczących saponin steroidowych jak np. OSW-1 z wiązaniem glikozydowym w położeniu C16, lub glikozydów diosgeniny z takim wiązaniem w pozycji C3.

W publikacji **H3** opisuje Pani Jastrzębska przeprowadzone syntezy glikospirostanowych pochodnych zawierających wiązania wielokrotne w pierścieniu F, ale głównie pochodne zawierające trzy grupy hydroksylowe w położeniach C23, C24 i C25 tego pierścienia. Powodem syntezy takich hydroksylowych pochodnych było większe upodobnienie pierścienia F do monosacharydu i sprawdzenie wpływu obecności grup hydroksylowych na cytotoksyczne właściwości tego typu saponin sterydowych.

Syntezę takiego tri-hydroksyglikospirostanu przeprowadziła Habilitantka w kilkietapowej procedurze, wychodząc z handlowej 23-oksotigogeniny. Pierwszym ważnym etapem w tej syntezie była dehydrogenacja do układu 23-oksotigogeniny z wiązaniem podwójnym pomiędzy pozycjami C24 i C25, według procedury z użyciem jodoksybenzenu i diselenku difenyłu. W kolejnych etapach grupa karbonylowa w pozycji 23 została zredukowana do grupy hydroksylowej i tak otrzymany alkohol allilowy utleniony za pomocą czterotlenku osmu do końcowego glikospirostanu, zawierającego trzy grupy hydroksylowe w pierścieniu F. Ta elegancko zaplanowana i przeprowadzona synteza, dała końcowy produkt z zadowalającą wydajnością chemiczną i wysoką stereoselektywnością.

Poczynione w trakcie takich syntez obserwacje, zainspirowały Habilitantkę do szerszego zbadania zachowania się układu spiroketalowego tytułowych pochodnych steroidowych w różnych warunkach reakcji i z różnymi reagentami. Okazało się, że reakcja sapogenin spirostanowych z bezwodnikiem kwasu benzenoseleninowego (BSA), prowadzona w celu uzyskania α,β -nienasyconego ketonu w pierścieniu F, ma różny przebieg w zależności od ilości poszczególnych reagentów, czasu przebiegu procesu i temperatury, ale głównie od rodzaju użytego kwasowego katalizatora (publikacja **H5**). Pani Jastrzębska wykazała między innymi, że reakcja sapogenin z BSA w obecności mocnych kwasów Lewisa, daje mieszaninę trzech innych produktów, zamiast oczekiwanego nienasyconego układu w pierścieniu F. Produktami tymi były: 23-fenyloselenek, 23- oksospirostan i jego 22-okso-23-spiropochodna. Habilitantka udowodniła struktury nieoczekiwane otrzymanych związków i zaproponowała mechanizm reakcji ich tworzenia.

Nieoczekiwany przebieg reakcji Bayera-Willigera podstawionych w pierścieniu F, 23-oksospirostanów opisała Habilitantka w publikacji **H1**. W reakcji octanu 23-oksospirostanu z kwasem *m*-chloroperoksybenzoesowym, zamiast spodziewanych estrów wydzielone zostały odpowiednie laktony i węglany. Inaczej przebiega przegrupowanie 23-oksospirostanu w rozpuszczalnikach niepolarnych w obecności tryflatu trimetylosililowego (TMSOTf). W tych warunkach obok laktonów tworzą się ciekawe układy bisfuranowe. Zbadane zostały również

reakcje przegrupowania 23,24-epoksysapogenin spirostanowych w obecności kwasów Lewisa. Pani Izabella Jastrzębska wykazała, że duże znaczenie na kierunek przebiegu tych reakcji ma wpływ położenia oksiranowego atomu tlenu w stosunku do pierścienia F. α -Epoksyd z $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ w chlorku metylenu dawał bisfuran a z chlorkiem tytanu 23-oksozwiązek. Bardziej reaktywny β -epoksyd z $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ prowadził do diolu z grupami hydroksylowymi w pozycjach 23 i 24 oraz do dwóch izomerycznych 23-oksopochodnych.

Cykl badań glikospirostanów włączonych do habilitacji dr Jastrzębskiej kończą reakcje izomeryzacji. Do znanej w literaturze chemicznej izomeryzacji sapogenin w środowisku kwaśnym, prowadzącej do zmiany konfiguracji *R/S* na atomie węgla 25 w pierścieniu F, wniosła Habilitantka dodatkowe wyniki i istotne informacje dotyczące mechanizmu takiej przemiany. Bardzo solidnym uzasadnieniem uzyskanych przez Panią Jastrzębską rezultatów w syntezie, były przeprowadzone obliczenia energii poszczególnych związków i ich izomerów, za pomocą metod mechaniki molekularnej (publikacja **H2**).

W obszernej wielonazwiskowej publikacji **H7** (*J. Org. Chem.* z 2012r.) opisana została rodnikowa izomeryzacja 23-oksosapogenin. W tych warunkach izomeryzacja dotyczyła pozycji spiro na atomie węgla C22. W publikacji tej znajdujemy bardzo obszerną i dobrze udokumentowaną analizę konformacyjną i spektroskopową charakterystykę 22-izosapogenin. Habilitantka przeprowadziła reakcje fotochemicznej izomeryzacji 23-oksopochodnych sapogenin poprzez ich naświetlanie promieniowaniem z zakresu UV i w oparciu o wyniki analizy spektroskopowej, rentgenograficznej i spektroskopii CD potwierdziła inwersję konfiguracji w pozycji spiro (C22) w warunkach rodnikowych. Zaproponowany został także mechanizm takiej izomeryzacji uwzględniający otwarcie pierścienia F.

W mojej ocenie do najważniejszych wyników uzyskanych przez Habilitantkę należą:

- wyniki badań izomeryzacji sapogenin w pierścieniu F (w tym w pozycji 25) i na węglu C22 (pozycja spiro)
- wyniki badań różnych reakcji przegrupowania w układzie spirostanowym
- pokazanie nowych możliwości funkcjonalizowania pierścienia F spirostanów (w szczególności grupami hydroksylowymi)
- przychyliam się także do opinii Habilitantki, że ważnym osiągnięciem jest także wykrycie nietypowego przebiegu reakcji spirostanów z BSA.

Tak ustawiona kolejność najciekawszych wyników dr Jastrzębskiej wyraża moje subiektywne odczucia. Chcę podkreślić, że wyniki badań syntetycznych Habilitantki stanowią szerokie i interesujące pole badawcze dla dużej grupy uczonych, nie tylko chemików.

Uwaga: do dyskusji

Oceniając pozytywnie wyniki badań przedstawione w recenzowanej rozprawie dr Jastrzębskiej, oczekiwałbym nieco pogłębionej analizy braku cytotoksyczności trioli **5b** i **8b** lub też dalszych testów na inne aktywności. Zgodnie z ogólną wiedzą i stwierdzeniem Habilitantki z autoreferatu, wprowadzenie grup hydroksylowych do pierścienia F powinno zwiększyć biodostępność takich pochodnych. Udowodnienie zwiększonej aktywności biologicznej trioli glikospirostanów nada wyższą rangę sukcesowi w syntezie tych związków.

Szczególnym wyróżnikiem rozprawy habilitacyjnej dr Jastrzębskiej są, z mojego punktu widzenia, bardzo dokładne badania budowy zsyntezowanych pochodnych saponin i powiązanie różnych czynników strukturalnych z ich reaktywnością w zależności od ich

konfiguracji. Tematyka badawcza zaprezentowana w tej rozprawie znajdzie zapewne kontynuację, ze względu na swoje walory dotyczące zarówno aspektów poznawczych jak i spodziewanych aplikacyjnych.

Podsumowując stwierdzam, że recenzowana rozprawa habilitacyjna zawiera nowe, wartościowe rezultaty dotyczące chemii saponin steroidowych, a w szczególności ich przedstawicieli nazwanymi przez Habilitantkę glikospirostanami. Uzyskane rezultaty znacząco poszerzają także naszą wiedzę z zakresu chemii ketali, spiroketali, reakcji przegrupowań i izomeryzacji. Problemy naukowe, którymi zajmuje się dr Jastrzębska i których fragment przedstawia w rozprawie habilitacyjnej, mieszczą się w nurcie najważniejszych zagadnień współczesnej chemii, zarówno od strony poznawczej jak i aplikacyjnej.

Opinia o dorobku naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym

Habilitantka jest autorem lub współautorem w sumie 21 publikacji (*lub 22 gdyż praca sygnalizowana w dokumentach jako przyjęta do druku już jest opublikowana w Journal of Chemistry*) na które składa się: 20 oryginalnych prac w czasopismach z listy filadelfijskiej i jeden artykuł przeglądowy w Wiadomościach Chemicznych. Pani Izabella Jastrzębska wygłosiła 5 wykładów na konferencjach i zaprezentowała 18 komunikatów w formie posterów na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Zdecydowana większość wyników habilitantki publikowana była w czasopismach z listy filadelfijskiej. Całkowity i średni na jedną publikację, współczynnik oddziaływania (IF) wynosi odpowiednio 46.737 i 2.33 a współczynnik Hirscha 9. Liczba cytowań podana w dokumentach = 222 a na dzień 01.07.2013 odpowiednio 228. Biorąc pod uwagę, że kilka prac było publikowanych w roku 2012 to należy stwierdzić, że prowadzone przez Panią Jastrzębską badania budzą spore zainteresowanie. Chcę podkreślić, że dr Jastrzębska publikowała swoje prace w czasopismach najbardziej tematycznie odpowiednich dla charakteru wyników swoich badań. Liczba komunikatów zgłoszonych na konferencjach krajowych i zagranicznych wskazuje na dobrą aktywność habilitantki w prezentowaniu swoich wyników. Sądzę, że w tej dobrej aktywności wkrótce wyraźnie zwiększy się także udział wystąpień ustnych w stosunku do liczby posterów. Ważnym punktem w charakterystyce osiągnięć Habilitantki jest jej członkostwo w Editorial Board czasopisma *Arkivoc*. Dr Jastrzębska bierze także aktywny udział w popularyzacji chemii, biorąc udział w akcjach Instytutu Chemii, Olimpiadzie Chemicznej a także poprzez publikowanie artykułów popularno-naukowych o tematyce chemicznej. Dotychczasowa kariera naukowa dr Izabelli Jastrzębskiej związana jest z chemią związków pochodzenia naturalnego i w szczególności z chemią saponin steroidowych. Tematyka produktów pochodzenia naturalnego była także przedmiotem pięciu grantów badawczych finansowanych przez KBN, MNiSW lub NCN w których dr Jastrzębska brała udział w roli wykonawcy. Habilitantka była także dwukrotnie wyróżniona nagrodami Rektora za działalność naukową i organizacyjną.

Znaczący jest także dorobek Habilitantki w działalności dydaktycznej, wyrażający się przygotowaniem i prowadzeniem wykładów i ćwiczeń z chemii organicznej dla studentów kierunku chemicznego i dla kierunku ochrona środowiska. Dr Jastrzębska zaangażowana jest także w realizację prac dyplomowych i magisterskich, występując w roli opiekuna, kierownika czy recenzenta. Habilitantka kierowała ośmioma pracami licencjackimi,

opiekowała się 9-ciu pracami magisterskimi i recenzowała ponad 20 prac dyplomowych studentów swojego Wydziału.

Oceniam, że dorobek naukowy Izabelli Jastrzębskiej jest poważny i wartościowy. Habilitantka jest dojrzałym, aktywnym badaczem, która dobrze opanowała warsztat naukowy oraz posiada ustaloną, ciekawą tematykę badawczą, pozwalającą na jej dalszy rozwój naukowy.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa habilitacyjna prezentuje wysoki poziom naukowy, spełnia w moim przekonaniu wszystkie wymogi formalne ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z 2003r. z późn. zm.) jak i kryteria zwyczajowe, stawiane przy ubieganiu się o stopień naukowy doktora habilitowanego nauk chemicznych w dyscyplinie chemia i wraz z dodatkowym, znaczącym dorobkiem naukowym a także dydaktycznym Izabelli Jastrzębskiej, stanowi podstawę do nadania jej stopnia doktora habilitowanego nauk chemicznych.

W końcowej konkluzji stwierdzam, że praca habilitacyjna dr Izabelli Jastrzębskiej wnosi istotny wkład w rozwój chemii organicznej dotyczącej w szczególności, bardzo ważnej grupy związków jakimi są, ze względu na ich aktualne i prognozowane zastosowania, saponiny spirostanowe. Całość dorobku naukowego dowodzi rozległej wiedzy Habilitantki w zakresie chemii organicznej oraz dojrzałości do prowadzenia samodzielnych badań.

Jestem przekonany, że wniosek dr Izabelli Jastrzębskiej o nadanie jej stopnia naukowego doktora habilitowanego jest w pełni zasadny. Wniosek ten popieram.

