



Sosnowiec, 07.01.2016 r.

OCENA

pracy doktorskiej mgr Kamila Jatczaka, pt.: „Otrzymywanie nowych, wielofunkcyjnych pochodnych β -amyryny z tradycyjnego surowca roślinnego, poprzez selektywną funkcjonalizację protoescygeniny”, wykonanej w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie, pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Grzegorza Gryniewiczza i promotora pomocniczego dr Marcina Cybulskiego.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje część badań zrealizowanych w Instytucie Farmaceutycznym we współpracy z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym w ramach projektu, pt.: „Poszukiwanie innowacyjnego leku śródbłonkowego w grupie nowych pochodnych escyny”, dotyczących wykorzystania protoescygeniny, związku pochodzenia naturalnego, z grupy triterpenoidów pentacyklicznych o szkielecie β -amyryny, do syntezy nowych pochodnych, ważnych ze względu na możliwości znalezienia wśród nich związków o potencjalnej aktywności biologicznej. Wiadomo, że β -escyna, izolowana z owocników kasztanowca, jako mieszanina kilkudziesięciu saponin o bardzo zbliżonej budowie, jest preparatem farmaceutycznym dobrze znanym pod wieloma postaciami i szeroko stosowanym w leczeniu przewlekłej niewydolności żylnej.

Wykorzystanie tak interesującego układu jakim jest protoescygenina, łatwa do otrzymania z dostępnej w handlu β -escyny, posiadająca kilka reaktywnych funkcji zdolnych do reakcji z nukleofilami i elektrofilami, otwiera szerokie możliwości syntetyczne w zakresie poszukiwań nowych substancji wiodących, w wielu grupach aktywności biologicznej.

Ważnym elementem, który w istotny sposób decyduje o powodzeniu w zakresie otrzymywania nowych związków jest dysponowanie wydajnymi metodami syntezy, co stwarza podstawę projektowania nowych struktur, reprezentujących określony profil działania farmakologicznego. Stąd wybór tematyki pracy obejmującej poznanie właściwości chemicznych, metodologię zabezpieczania grup funkcyjnych oraz syntezę nowych pochodnych protoescygeniny i określenie ich własności fizykochemicznych jest całkiem uzasadniony i zasługuje na uznanie oraz dobrze wpisuje się w dokonania zespołu prowadzonego przez

Promotora, stanowiąc logiczną konsekwencję poprzednio zrealizowanych zadań badawczych w zakresie układów pochodzenia naturalnego.

Zaplanowany przez mgr Kamila Jatczaka cykl badań stanowi przemyślany i starannie zaplanowany panel eksperymentów. W pierwszym etapie badań zapewnił sobie dostęp do podstawowego substratu jakim jest protoescygenina. W tym celu wykorzystał opracowaną w Instytucie Farmaceutycznym innowacyjną metodę polegającą na hydrolizie β -escyny do mieszaniny sapogenin, z której wyizolował końcowy produkt w postaci monohydratu o wysokiej czystości. Podejmując problem syntezy pochodnych (1,2,3-triazolilo)protoescygeniny zdawał sobie sprawę ze skali trudności zagadnienia biorąc pod uwagę wielofunkcyjny charakter struktury protoescygeniny. Zaplanowane propargilprotoescygeniny otrzymał w oparciu o reakcje 3,24;16,22-*O,O*-diizopropylidenprotoescygeniny z bromkiem propargilowym w warunkach reakcji katalizy przeniesienia fazowego, w postaci mieszaniny dwóch 21- i 28-monopodstawionych produktów, z których ten drugi jest produktem głównym. Zastanawiającym jest, dlaczego w powyższej reakcji Doktorant nie obserwował tworzenia się produktów 21,28-dipodstawionych. Mając do dyspozycji odpowiednie azydki i 28-propargilprotoescygeninę, Kandydat przeprowadził szereg reakcji 1,3-dipolarnej cyklokondensacji, otrzymując w zastosowanych warunkach tylko 1,4-dipodstawione 1,2,3-triazole. Interesującym fragmentem tej części badań są reakcje 28-propargilprotoescygeniny z ω -azydoalkilofosfonianami dietylu (otrzymanymi od dr hab. Iwony Głowackiej z Zakładu Chemii Bioorganicznej, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi), prowadzące do odpowiednich (1,2,3-triazolilo)alkilofosfonianów protoescygeniny. Otwiera to nowe możliwości syntezy pochodnych protoescygeniny, które zawierają w swojej strukturze dwie grupy funkcyjne o zdefiniowanej aktywności biologicznej.

W dalszej części badań Doktorant ocenił przydatność syntetyczną kilku metod zabezpieczania grup hydroksylowych w cząsteczce protoescygeniny w taki sposób, aby umożliwić przeprowadzenie regioselektywnej funkcjonalizacji określonych pozycji protoescygeniny, głównie przy C-3. W pierwszym wariantcie, postępując w sposób logiczny i konsekwentny, poprzez reakcję z mieszaniną acetonu i 2,2-dimetoksypropanem uzyskał z wysoką wydajnością i czystością 3,24;16,22-*O,O*-diizopropylidenprotoescygeninę. Dla tego związku najlepszą grupą zabezpieczającą pozycję C-28 okazała się grupa benzyłowa. Deprotekcja pozycji C3-C24, a następnie zabezpieczenie C-24 podstawnikiem triizopropyllosililowym lub trifenyłometylowym pozwoliło otrzymać pochodną zdolną do reagowania tylko z udziałem grupy hydroksylowej przy C-3. Próby wprowadzenia

podstawnika cukrowego poprzez wiązanie glikozydowe lub poprzez linker 1,2,3-triazolowy nie powiodły się. Doktorant zaobserwował, że w pierwszym przypadku powstały produkt ulegał rozkładowi podczas oczyszczania na kolumnie, a w drugim grupa hydroksylowa przy C-3 nie reagowała z bromkiem propargilowym. Drugi wariant obejmował zabezpieczenie I-rzędowych grup hydroksylowych przy użyciu chlorków tert-butyldifenylsililowego lub triizopropylsililowego, a następnie zabezpieczenie II-rzędowych grup hydroksylowych przy C21-C22 w reakcji z mieszaniną acetonu i 2,2-dimetoksypropanu. Okazało się, że obydwie sililowe pochodne 21,22-*O,O*-izopropylidenoproteoscygeniny ulegają reakcji z bromkiem propargilowym przy C-28, a nie jak należało się spodziewać, w pozycji C-3. Pomimo przeprowadzenia wielu prób nie udało się Doktorantowi przeprowadzić *O*-propargilowania przy C-3, z zachowaniem obydwóch bloków sililowych.

W następnym etapie pracy Doktorant podjął się trudnego zagadnienia, ale niezwykle ważnego w chemii triterpenoidów, polegającego na przeprowadzeniu selektywnej wymiany grup hydroksylowych na inne podstawniki, takie jak: aminowy, karbonylowy/karboksylowy, azydkowy czy halogenkowy, co otwierałoby nowe kierunki chemicznych modyfikacji wyjściowego układu. Tego typu badania Autor przeprowadził z użyciem substratu o zróżnicowanej reaktywności dwóch grup hydroksylowych, jakim była 3,24;16,22-*O,O*-diizopropylidenoproteoscygenina. Doktorant wykazał, że wymiana grupy hydroksylowej, jak również wprowadzenie linkera przy węglu C-28 jest trudne do zrealizowania, a reakcja utleniania zachodzi przy atomie węgla C-21.

Istotną częścią pracy były badania strukturalne i fizykochemiczne przeprowadzone w Zakładzie Analityki Badawczej Instytutu Farmaceutycznego według standardowych metod. Przyniosły one wiele interesujących rozwiązań, ważnych z technologicznego punktu widzenia, dotyczących struktury, polimorfizmu i solwatomorfizmu dla dwóch związków: proteoscygeniny oraz 3,24;16,22-*O,O*-diizopropylidenoproteoscygeniny.

Budowę związków Doktorant wyczerpująco udokumentował w oparciu o spektroskopię ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P NMR, IR oraz analizę rentgenostrukturalną i spektrometrię masową. Należy podkreślić, że w sumie otrzymał 27 nowych pochodnych proteoscygeniny. W tym względzie należy wysoko ocenić uzyskane przez Autora rezultaty, który realizując ogromny zakres badań laboratoryjnych, biorąc pod uwagę wielokierunkowy przebieg badanych procesów, założony cel osiągnął.

Rozprawa podzielona jest na 10 rozdziałów (w sumie 181 str.) i stanowi zwartą logiczną całość, należycie zilustrowaną wzorami chemicznymi oraz zawiera 28 rysunków, 28 schematów i 6 tabel.

Na wstępie Doktorant przedstawił założenia i cel pracy obejmujący pozyskiwanie protoescygeniny oraz ocenę przydatności różnych metod zabezpieczania grup hydroksylowych w odniesieniu do głównych kierunków zaplanowanych syntez. Natomiast nie uwzględnił badań strukturalnych i fizykochemicznych, które stanowią znaczną część rozprawy.

Opis własnych dokonań Autor poprzedza ogólnym wstępem wprowadzającym w realizowaną tematykę, w zakresie triterpenoidów i ich właściwości, escyn, reaktywności grup hydroksylowych w układach polihydroksylowych, jak i aktualnego stanu wiedzy na temat sposobów zabezpieczania i deprotekcji grup hydroksylowych w chemii organicznej. Oceniając część teoretyczną należy stwierdzić, że jest ona napisana poprawnie, a zawarte w niej wiadomości są przydatne w czytaniu dalszych części dysertacji i stanowią odpowiednie uzasadnienie przeprowadzonych badań.

W części zatytułowanej *Badania własne* (67 stron), podzielonej na pięć podrozdziałów, Autor opisał otrzymane wyniki badań syntetycznych, dobrze udokumentowane w postaci dużej ilości rysunków, schematów i tabel.

Obszerny rozdział *Część eksperymentalna* (licząca 68 stron) zawiera szczegółowe opisy stosowanych metod, preparatykę, dane fizykochemiczne i spektroskopowe oraz badania strukturalne i fizykochemiczne, a zakres i sposób realizacji części eksperymentalnej w zakresie rozwiązywania trudnych problemów syntetycznych, budzi uznanie i zasługuje na wysoką ocenę.

Następny rozdział *Podsumowanie wyników i wnioski* w opinii recenzenta wydaje się zbyt krótki, szczególnie wobec braku rozdziału obejmującego dyskusję, i nie zawiera wyraźnie sformułowanych wniosków.

Rozprawę zamyka cytowane piśmiennictwo (112 pozycje), w znaczącym zakresie uwzględniające publikacje oryginalne, podręczniki i opracowania przeglądowe. Dobór literatury i sposób korzystania z niej nie nasuwa większych zastrzeżeń.

Uwagi jakie nasuwają się po przeczytaniu pracy mają głównie charakter redakcyjny. Na stronie 17 numeracja atomów węgla we wzorze protoescygeniny jest niepoprawna, na stronach 12, 13, 14 podpisy pod rysunkami nie odpowiadają znajdującym się w wykazie rycin na str. 171, podobna sytuacja występuje w odniesieniu do schematu 3. Używanie nazw trójterpeny, czy hydroksyl jest mało poprawne, powinno być odpowiednio triterpeny, czy grupa hydroksylowa. Na stronie 41 zamiast estru dietylowego kwasu fosforowego powinno być kwasu fosfonowego, podobnie na stronach 134, 135, 137. Zauważono brak konsekwencji w numeracji związków na schematach 16, 17, 18, 21, 22, 25, 31, na stronie 70, w 3 wierszu

od dołu, powinno być ylidem zamiast ilidem. Na stronie 101 nie podano warunków rejestrowania widm ^{15}N i ^{31}P NMR oraz pomiaru skręcalności optycznej, dla wielu związków brakuje wydajności ich otrzymywania, wartości temperatur topnienia, skręcalności właściwej, danych HRMS, ^{15}N NMR; na stronie 113 w wierszu 10 od dołu powinno być karboksyfenylo zamiast carboksyfenylo. W spisie piśmiennictwa zdarzają się niekonsekwencje odnośnie skrótów czasopism, np. poz.: 3, 27, 79, 84, 86, 87, 91, 101, 103, 106, 110.

Przedstawione w mojej ocenie uwagi krytyczne, najczęściej o charakterze czysto technicznym, nie umniejszają wartości merytorycznej pracy. Jest ona oparta na dostatecznym materiale doświadczalnym i odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom doktorskim. Potwierdza ona również wysokie kwalifikacje Doktoranta, jego kompetencje, wiedzę i zdolności eksperymentatorskie. Biorąc pod uwagę wysoki stopień trudności zaplanowanych do rozwiązania zagadnień i ich znaczenie w procesie poszukiwania nowych leków, z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie Pana mgr Kamila Jatczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. farm. Stanisław Boryczka



Białystok, 23.11.2015 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej magistra Kamila Jatczaka

pt. „Otrzymywanie nowych, wielofunkcyjnych pochodnych β -amyryny z tradycyjnego surowca roślinnego, poprzez selektywną funkcjonalizację protoescygeniny”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska magistra Kamila Jatczaka wykonana została w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie pod kierunkiem prof. dr hab. Grzegorza Gryniewiczza oraz dr Marcina Cybulskiego. Rozprawa liczy 181 ponumerowanych stron i ma układ typowy dla prac z zakresu chemii organicznej. Główne części pracy to Część Literaturowa (30 stron), Badania Własne (67 stron) i Część Eksperymentalna (66 stron). W pracy zacytowano 121 pozycji literaturowych.

Celem pracy doktorskiej było zbadanie możliwości regioselektywnych przekształceń protoescygeniny w pochodne o potencjalnym znaczeniu farmaceutycznym. W Instytucie Farmaceutycznym opracowano niedawno technologię (w badaniach tych uczestniczył doktorant) wytwarzania tego związku z escyny. Otrzymywana z nasion kasztanowca escyna jest złożoną mieszaną saponin triterpenoidowych z grupy β -amyryny. Głównym aglikonem tych saponin jest protoescygenina, triterpenoid zawierający 6 grup hydroksylowych. Escyna jest składnikiem wielu preparatów łagodzących stany zapalne i niewydolność naczyń krwionośnych, ponieważ wzmacnia je, uszczelnia, przeciwdziała ich kruchości. Wywiera również korzystny wpływ na tkankę łączną otaczającą żyły i tętnice. Dzięki tym właściwościom przeciwdziała wytwarzaniu się żylaków, krwaków, zakrzepów, hemoroidów i cellulitu. Wyciąg z nasion kasztanowca stosowany jest w profilaktyce i łagodzeniu chronicznej niewydolności żył, prowadzącej często do pojawienia się obrzęków stóp i nóg.

Tematyka badań wydawała się zatem bardzo obiecująca, chociaż doktorant zdawał sobie sprawę, że selektywne przekształcenia związku posiadającego cztery drugorzędowe i dwie pierwszorzędowe grupy hydroksylowe mogą być trudne do przeprowadzenia. W Części Literaturowej rozprawy odniósł się do tej kwestii omawiając reaktywność różnych grup hydroksylowych w związkach polihydroksylowych na przykładzie inozytoli, monosacharydów i triterpenoidów. Ze względu na tematykę pracy doktorskiej, te ostatnie zostały omówione dokładniej, z uwzględnieniem biosyntezy β -amyryny. Jej polihydroksylowe

pochodne w postaci złożonej mieszaniny glikozydów wchodzą w skład escyny, której fitofarmakologia i zastosowania kliniczne zostały obszernie przedstawione w pracy. Doktorant omówił również badania zależności struktura-aktywność na przykładzie pochodnych cytotoksycznej saponiny steroidowej OSW-1. Zagadnienia przedstawione w Części Literaturowej stanowią dobre wprowadzenie w tematykę pracy i świadczą o ogólnej orientacji autora w chemii produktów naturalnych.

Jak już wcześniej wspomniałem doktorant jest współautorem procesu technologicznego pozyskiwania protoescygeniny z escyny. Proces ten polega na początkowej hydrolizie kwasowej wiązań glikozydowych, a następnie zasadowej mającej na celu rozerwanie wiązań estrowych. Otrzymana surowa mieszanina sapogenin było poddawana kilkakrotnej krystalizacji z różnych rozpuszczalników. Próby bezpośredniego alkilowania protoescygeniny za pomocą bromku propargilu w różnych warunkach zakończyły się niepowodzeniem. Dwa główne produkty reakcji posiadały bardzo zbliżoną polarność i nie dawały się rozdzielić chromatograficznie. W związku z tym doktorant opracował wydajną metodę otrzymywania 3,24;16,22-di-*O*-izopropylidenowej pochodnej protoescygeniny. Podstawową zaletą tej metody była całkowita rezygnacja z chromatograficznych metod oczyszczania. W zabezpieczonej protoescygeninie występują już tylko dwie wolne grupy hydroksylowe: pierwszorzędowa przy C28 i drugorzędowa C21. Ta pierwsza okazała się, zgodnie zresztą z oczekiwaniem, znacznie bardziej reaktywną umożliwiając przeprowadzenie regioselektywnego propargilowania w tej pozycji. Otrzymałą 28-*O*-propargilową pochodną poddawano reakcjom dipolarnej 1,3-cykloaddycji Huisgena z różnymi azydkami. Dzięki zastosowaniu katalizy jonami Cu⁺ zachodziły one regioselektywnie i z zadowalającymi wydajnościami. Udało się w ten sposób otrzymać serię triazoli podstawionych monosacharydami, kwasem benzoesowym i alkilofosfonianami. W następnym etapie doktorant próbował bez powodzenia odbezpieczenia grup hydroksylowych w cukrach z pozostawieniem zabezpieczeń izopropylidenowych w protoescygeninie. W tej sytuacji zmieniona została kolejność odbezpieczeń. Po deprotekcji ugrupowań izopropylidenowych w protoescygeninie były usuwane zabezpieczenia części cukrowej. Niestety próby usunięcia zabezpieczeń glikozydu często prowadziły do utraty całej części cukrowej. Niemniej udało się otrzymać całkowicie odbezpieczoną pochodną protoescygeniny zawierającą przy pierścieniu triazolowym β-D-glukopiranozę (szkoda, że brak jest wyników badań biologicznych tego związku). Doktorant stwierdził również, że można z powodzeniem przeprowadzać reakcje dipolarnej 1,3-cykloaddycji na niezabezpieczonej propargilowej pochodnej protoescygeniny.

Dalsze prace syntetyczne doktoranta miały na celu otrzymanie 3-glikozydowych pochodnych protoescygeniny. Należało więc otrzymać odpowiednio zabezpieczony aglikon z wolną grupą hydroksylową jedynie w pozycji 3β. Doktorant postanowił wykorzystać wspomnianą wcześniej 3,24;16,22-di-*O*-izopropylidenową pochodną protoescygeniny. Jedną z dwóch wolnych grup hydroksylowych (pierzwsorzędową w pozycji 28) udało się selektywnie zabezpieczyć w postaci eteru benzyłowego. Wprowadzenie pewnego zatłoczenia sterycznego na pograniczu pierścieni D i E spowodowało zróżnicowanie reaktywności dwóch zabezpieczeń acetonidowych. Okazała się możliwa do przeprowadzenia selektywna

deprotekcja grup hydroksylowych w obrębie pierścienia A. W otrzymanym w ten sposób 3 β ,21 β ,24-triolu największą reaktywnością charakteryzowała się pierwszorzędowa grupa hydroksylowa w pozycji 24, którą udało się selektywnie zabezpieczyć w postaci eteru triizopropylosililowego. Otrzymany aglikon, chociaż posiadał dwie grupy hydroksylowe w pozycjach 3 β i 21 β , został poddany bezpośrednio glikozylacji wybranym donorem cukrowym metodą Schmidta. Wcześniejsze badania wykazały bowiem, że zabezpieczenie grupy 21 β -OH nie jest potrzebne, ze względu na jej małą reaktywność. Doktorant obserwował zanik substratów i powstawanie jednego produktu, którego nie udało się niestety wyodrębnić (rozkładał się podczas chromatografii). Szkoda, że powstawanie właściwego glikozydu nie zostało potwierdzone widmem NMR surowego produktu. Być może należało usunąć zabezpieczenie triizopropylosililowe przy pobliskim atomie węgla przed oczyszczaniem na kolumnie? Próba otrzymania eteru 3-propargilowego, który mógłby zostać użyty do syntezy glikokoniugatu z wykorzystaniem „click chemistry”, również zakończyła się niepowodzeniem.

Doktorant próbował też alternatywnej ścieżki polegającej na selektywnym siliowaniu obu pierwszorzędowych grup hydroksylowych protoescygeniny w pierwszym etapie, a następnie acetonidowaniu i reakcji z bromkiem propargilu. Interesujące, że w tym przypadku w tworzeniu acetonidu uczestniczyły grupy hydroksylowe w pozycjach 21 i 22 (poprzednio były to grupy przy C16 i C22). Ten nieoczekiwany rezultat nie został w pracy skomentowany. Brak jest też informacji (poza ogólnym stwierdzeniem, że strukturę potwierdziła analiza widm NMR i MS) na podstawie jakich konkretnie dowodów postulowana jest taka struktura. Otrzymana zabezpieczona pochodna protoescygeniny nadal nie miała tendencji do reakcji z bromkiem propargilu w pozycji 3. Powstawała mieszanina produktów, z których główny okazał się eterem propargilowym w pozycji 28 (w warunkach reakcji musiało nastąpić odbezpieczenie eteru siliowego w tej pozycji).

Wobec niepowodzenia prowadzonych syntez doktorant powrócił do derywatyzacji pierwszorzędowej grupy hydroksylowej przy C28 w 23,24;16,22-*O*-diizopropylidenoprotoescygeninie, jednak i tu napotkał trudności, których nie był w stanie pokonać. Próby zamiany tej grupy na chlorowiec, azydek, terminalnie sfunkcjonalizowany eter czy też jej utlenienia zakończyły się ostatecznie niepowodzeniem z różnych powodów. Doktorant próbował jeszcze konwersji protoescygeniny do układu 16,21-anhydro (escygeniny), ale też bez powodzenia. Tak więc zagadnienie wykorzystania czystej protoescygeniny w syntezie homogenicznych pochodnych, które mogłyby być stosowane jako leki pozostaje nadal otwarte.

W końcowym rozdziale Autor omawia badania strukturalne i fizykochemiczne, które przeprowadzono dla podstawowego substratu syntezy (protoescygeniny) oraz jego diacetonidowej pochodnej. Badania te przeprowadzono w celu dokonania diagnostyki polimorficznej tych związków oraz wykluczenia niepożądanych ze względów farmakologicznych lub fizykochemicznych form, które mogłyby tworzyć się na różnych etapach procesu technologicznego.

Doktorant przeprowadził krystalizację obu związków z różnych rozpuszczalników, stosując kilka metod krystalizacji/wytrącania osadu oraz oczyszczania. Próbkę do analiz została przygotowana z dużą starannością, w celu wykluczenia niepożądanych efektów związanych z obecnością niezwiązanych w sieć krystaliczną rozpuszczalników/wody oraz zminimalizowania ilości zanieczyszczeń.

Na uwagę zasługuje fakt, że dowody istnienia różnych struktur polimorficznych badanych związków zostały potwierdzone kilkoma technikami pomiarowymi. Doktorant wykorzystał w badaniach rentgenowską dyfrakcję proszkową (XRPD), spektroskopię w podczerwieni (FTIR), spektroskopię Ramana, analizę termogravimetryczną (TGA), skaningową kalorymetrię różnicową (DSC), analizę rentgenostrukturalną monokryształu oraz skaningową mikroskopię elektronową (SEM). Ponadto, jako metodę pomocniczą w oznaczaniu zawartości wody wykorzystał wolumetryczną metodę Karla Fischera. Wyniki badań wykazały obecność sześciu form polimorficznych protoescygeniny oraz dwóch form 3,24;16,22-*O*-diizopropylidenoproteoscygeniny.

W przypadku analiz DSC i TGA, tabelaryczne zestawienie wyników badań (zakresów temperatur przemian fazowych oraz % ubytków mas) ułatwiłoby śledzenie toku przeprowadzanego wywodu. Czy podjęte były próby przeprowadzenia, zwracając uwagę na nieprzekraczanie temperatur rozkładu związków, dwóch cykli pomiarowych badań DSC (ogrzewanie/chłodzenie/ogrzewanie/chłodzenie)? Badanie takie mogłoby pozwolić na oczyszczenie próbki z form amorficznych i uzyskanie węższego zakresu topnienia form krystalicznych oraz wyciągnięcie dodatkowych wniosków na temat przechodzenia jednej formy w drugą.

Przedstawiona analiza uzyskanych wyników wykazuje, że Doktorant rozumie podstawy fizykochemiczne wykorzystywanych metod. Wyniki badań są omawiane w sposób systematyczny, a wyciągane na ich podstawie wnioski są poprawne.

Rozprawa doktorska jest napisana bardzo starannie, błędów językowych jest bardzo niewiele. Recenzent zauważył trzy drobne błędy w nazewnictwie związków: str. 41, schemat 10 – reagentami były estry kwasu fosfonowego (a nie fosforowego); str. 48 – pierścień izopropylidenowy nie istnieje (powinno być 2,2-dimetylodioksoanowy); str. 72 – *N*-(bromoalkilo)ftalimid nie został wprowadzony do cząsteczki, tylko był on reagentem. Doktorant niewątpliwie wykazał się dobrą znajomością nowoczesnej chemii organicznej, chociaż na niewiele to się zdało w prowadzonych syntezach. Jego największym dokonaniem pozostaje opracowanie technologii otrzymywania proteoscygeniny, wykorzystywanej jako substratu do syntez.

Doktorant jest współautorem siedmiu publikacji i dwóch patentów.

W moim przekonaniu oceniana praca spełnia ustawowe wymagania stawiane pracom doktorskim. W związku z tym wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o przyjęcie rozprawy doktorskiej magistra Kamila Jatczaka i dopuszczenie jej do publicznej obrony.

Marek Morzycki