



Prof. dr hab. Zdzisław Paryzek
UNIwersYTET IM. ADAMA MICKIEWICZA
WYDZIAŁ CHEMII
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

Tel. (48-61) 8 291 324
Fax: (48-61) 8 291 505

e-mail: zparyzek@amu.edu.pl.

RECENZJA

rozprawy habilitacyjnej: *Nowe zastosowania alkaloidów kory chinowej do rozpoznania i różnicowania molekularnego*
oraz dorobku naukowego dr. Karola Kacprzaka

Dr Karol Kacprzak od początku swojej chemicznej edukacji jest związany z Wydziałem Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza, gdzie ukończył studia chemiczne w roku 1997 i doktoranckie. Stopień doktora uzyskał w roku 2002 i odtąd pracuje na stanowisku adiunkta.

Rozprawa habilitacyjna, którą przedstawił dr Karol Kacprzak, ma tytuł *Nowe zastosowania alkaloidów kory chinowej do rozpoznania i różnicowania molekularnego*.

Alkaloidy kory chinowej należą do tych chiralnych związków pochodzenia naturalnego, które skupiają od dawna zainteresowanie badaczy, początkowo ze względu na aktywność fizjologiczną, a potem na ich inne unikalne właściwości. Zainteresowanie to znacznie wzrosło w ostatnich dziesięcioleciach w związku z rozwojem organokatalizy i syntezy asymetrycznej, co zostało zapoczątkowane pracami głównie Wynberga, jeszcze w latach 70-tych XX wieku, i Sharplessa. Liczba prac z organokatalizy i syntezy asymetrycznej rośnie lawinowo od roku 2000. Na przykład w r. 2007 odnotowano około 300 publikacji z tej tematyki. Właśnie za badania nad asymetryczną hydrogenacją i utlenianiem W.S. Knowles, R. Noyori i K.B. Sharpless otrzymali w 2001 roku Nagrodę Nobla. Alkaloidy kory chinowej, obok aminokwasów, zajmują niewątpliwie specjalne miejsce wśród chiralnych katalizatorów i ligandów pochodzenia naturalnego.

Chemia alkaloidów także na Uniwersytecie w Poznaniu ma długą i piękną tradycję. Badania w tej dziedzinie zapoczątkował profesor Jerzy Suszko jeszcze w latach 30-tych XX wieku i do dziś są one kontynuowane i rozwijane, również w zespole prof. dr. hab. Jacka Gawrońskiego. Prace dr. K. Kacprzaka stanowią więc dalszą twórczą kontynuację chemii alkaloidów w Poznaniu.

Rozprawę habilitacyjną stanowi monotematyczny cykl 12 publikacji (H1-H12) opatrzonych komentarzem. Prace zostały opublikowane w latach 2005-2011 w czasopiśmie o cyrkulacji międzynarodowej i wysokim współczynniku oddziaływania ($IF > 2$). W tym zestawieniu wyróżniają się prace H1 i H5, dla których odnotowano odpowiednio 58 i 38 cytowań. Praca z roku 2005 pod tytułem *Efficient one-pot synthesis of 1,2,3-triazoles from benzyl and alkyl halides* (H1), która zyskała największy odzew wśród badaczy, jest pracą monoautorską i pierwszą pracą z cyklu.

Publikacje stanowiące rozprawę, z wyjątkiem dwóch – H1 i H3, są współautorskie. Świadczy to o umiejętności pracy zespołowej Habilitanta, nawiązywania kontaktów naukowych i podejmowania współpracy. Załączone oświadczenia współautorów wskazują, że procentowy udział dr. K. Kacprzaka w tych pracach wynosił od 60 do 80%. Podano także rolę współautorów w badaniach opisanych w poszczególnych pracach. Istotne jest, że w siedmiu z dziesięciu publikacji współautorskich dr K. Kacprzak jest autorem do korespondencji.

Znaczną część badań będących podstawą habilitacji, opisanych w pięciu obszernych publikacjach, dr K. Kacprzak wykonał w laboratorium prof. Wolfganga Lindnera na Uniwersytecie Wiedeńskim podczas stażu podoktorskiego w ramach stypendium Marie Curie w latach 2005-2007. Prof. W. Lindner w latach 1996-2004 opublikował szereg prac na temat zastosowania alkaloidów do otrzymywania chiralnych faz stacjonarnych. Jego i dr. Norberta Mayera oświadczenia jednoznacznie wskazują na znaczący (60 do 75%) udział dr. K. Kacprzaka w ich wspólnych badaniach, zarówno jeśli chodzi o ich koncepcję jak i część eksperymentalną. Podobne oświadczenie dołączył prof. J. Gawroński oceniając swój udział w czterech wspólnych publikacjach wchodzących w skład omawianej rozprawy habilitacyjnej na 5-25%.

O zainteresowaniu dr. K. Kacprzaka alkaloidami kory chinowej przed wyjazdem na stypendium do Wiednia świadczy praca doktorska pt. *Diady i triady alkaloidów kory chinowej: nowe modele receptorów i katalizatorów* wykonana pod kierunkiem prof. J. Gawrońskiego oraz praca przeglądowa pod tytułem *Cinchona Alkaloids and Their Derivatives: Versatile Catalysts and Ligands in Asymmetric Synthesis* opublikowana w „Synthesis” w 2001 roku wspólnie z promotorem.

Komentarz do rozprawy liczący 51 stron składa się z dwóch części: wstępu oraz omówienia prac będących podstawą habilitacji wraz ze spisem literatury (108 pozycji).

Pierwsza część „Komentarza” stanowi bardzo dobrze opracowane wprowadzenie do tematyki alkaloidów kory chinowej podające w krótkim zarysie historię odkryć, badań strukturalnych i stereochemicznych oraz zastosowań alkaloidów i ich pochodnych jako

chiralnych katalizatorów i ligandów, zarówno w układach homo- jak i heterogenicznych, a także jako komponentów do otrzymywania chiralnych faz chromatograficznych i odczynników analitycznych. Komentarz napisany jest z polotem (czasem nawet z pewną egzaltacją), co sprawia, że czyta się go z przyjemnością.

W recenzowanej rozprawie habilitacyjnej można wyróżnić trzy wątki: syntetyczny, strukturalny i analityczny.

Prace, w których opisano syntezy pochodnych alkaloidów i chiralnych faz stacjonarnych na bazie silikażelu, zawierają bardzo obszerny, dobrze udokumentowany materiał doświadczalny. Najważniejsze rezultaty opisane i omówione w tych publikacjach to:

- 1) opracowanie warunków efektywnej syntezy 1,2,3-triazoli w reakcji Huisgena typu „one pot” z halogenków i alkinów w obecności azydku sodu (H1),
- 2) synteza *N*-podstawionych diimidów, pochodnych naftalenu i trzech 9-*epi*-alkaloidów, w celu uzyskania nowych układów sensorowych z błękitem bromotymolowym do oznaczania α -hydroksykwasów karboksylowych (H4),
- 3) reakcje modyfikacji chemicznej alkaloidów z zastosowaniem 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena w celu syntezy triazolowych pochodnych alkaloidów z 9-azydopochodnych w ich reakcji z monopodstawionymi alkinami (H2),
- 4) opracowanie ulepszonej metody syntezy didehydro-alkaloidów o wysokiej czystości na skalę kilkugramową jako związków do dalszych zastosowań w syntezie asymetrycznej i reakcjach chiralnego rozpoznawania (H6),
- 5) opracowanie nowej, dwuetapowej syntezy 9-azydo-(9-deoksy)-alkaloidów, w serii naturalnej i *epi*, na drodze solwolizy odpowiednich mesylanów (H9),
- 7) opracowanie metod kowalencyjnego wiązania alkaloidów z silikażelem jako nośnikiem: a) otrzymanie chiralnych faz stacjonarnych z wykorzystaniem reakcji Huisgena didehydro-alkaloidów z silikażelami modyfikowanymi grupą azydkową, które z kolei otrzymano z silikażelu aktywowanego bromoalkilosilanami i porównanie właściwości tych materiałów ze znanymi podobnymi fazami (H5),
b) otrzymanie chiralnych faz stacjonarnych z *t*-butylokarbaminianowymi pochodnymi chininy i chinidyny połączonymi z silikażelem (H8) lub silanowanym silikażelem (H10) łącznikiem triazolowym lub tioeterowym,
c) otrzymanie chiralnych faz stacjonarnych z silikażelu modyfikowanego 3,5-dinitrofenylokarbaminianową pochodną chininy z łącznikiem triazolowym otrzymanym w reakcji Huisgena (H12).

Otrzymane materiały chromatograficzne są wynikiem nowatorskiego zastosowania chemii „click” w wersji azydek-alkin do preparatyki chiralnych faz stacjonarnych na nośniku z silikażelu.

Najważniejsze rezultaty opisane i omówione w publikacjach dotyczących układów sensorycznych i w pracach analitycznych to:

- 1) spektrofotometryczne oznaczanie kwasów dikarboksylowych i α -hydroksydikarboksylowych za pomocą sensora składającego się z triady zawierającej dwie czasteczki epichinidyny połączonej łącznikiem, którym jest pochodna naftalenu, oraz z błękitu bromofenolowego, określenie stałych trwałości kompleksów, limitów detekcji oraz zastosowanie praktyczne tego sensora do oznaczania kwasu winowego w winie (H4),
- 2) rozdział racematów związków arylowych zawierających grupę karboksylową oraz związków z grupy profenów, leków przeciwzapalnych, z zastosowaniem chiralnych faz stacjonarnych na bazie silikażelu modyfikowanego 3,5-dinitrofenylokarbaminianową pochodną alkaloidów kory chinowej połączoną ze stałym nośnikiem łącznikiem triazolowym (H12),
- 3) rozdział racemicznych amino- hydroksy- i aryloksy-kwasów karboksylowych z zastosowaniem otrzymanych faz stacjonarnych (H10) i rozdział racematów kwasu migdałowego i jego pochodnych (H8) o znacznym stopniu efektywności i enancjoselektywności.

Wykazano, że rozpoznanie chiralne zależy przede wszystkim od efektów sterycznych i oddziaływań dipolowych. W pracach H8 i H10 zawarto szczegółową analizę czynników warunkujących rozdział oraz zaproponowano model chiralnego rozpoznania. Modyfikowaną grupą 3-azydopropylową silikażel i otrzymana z niego chiralna faza stacjonarna zostały uznane jako optymalne do zastosowań w stereoróżnicującej chromatografii.

Badania stereochemiczne, przede wszystkim dotyczące konformacji nowych, syntetycznych pochodnych alkaloidów, wykonano stosując metody chiralooptyczne, rentgenograficzne i spektroskopię ^1H NMR. Stosowano także modelowanie cząsteczkowe (metody mechaniki molekularnej i semiempiryczne).

Analiza widm ^1H NMR 9-triazolowych pochodnych alkaloidów oraz oznaczenie struktury krystalicznej jednej pochodnej i obliczenia metodą MM^+ i AM1 wykazały, że związki te występują w konformacji podobnej do konformacji wyjściowych alkaloidów o takiej samej konfiguracji (H2).

Podobne wyniki dotyczące konformacji 9-azydo-(9-deoksy)-alkaloidów uzyskano na podstawie analizy widm dichroizmu kołowego i widm NOE ^1H NMR oraz obliczeń teoretycznych (MM⁺) (H9).

W przedostatniej pracy z serii habilitacyjnej (H11) pojawił się nowy nurt – zastosowanie alkaloidów kory chinowej jako chiralnych katalizatorów w syntezie asymetrycznej. Zbadano reakcje kondensacji aldolowej hydroksyacetonu z aktywowanymi aldehydami aromatycznymi katalizowane solami 9-amino-(9-deoksy)-alkaloidów w serii *epi* w różnych warunkach (rozpuszczalnik, temperatura, kwas mineralny lub organiczny). W optymalnych warunkach uzyskano chiralne produkty kondensacji z wysoką diastereo- i enancjoselektywnością.

Seria publikacji stanowiących rozprawę habilitacyjną wskazuje na bardzo szeroki zakres badań. Uzyskano rezultaty ważne dla syntezy i stereochemii organicznej oraz chemii alkaloidów, a także wykazano możliwość praktycznych zastosowań analitycznych otrzymanych materiałów, w których czynnikiem stereoróżnicującym były modyfikowane alkaloidy kory chinowej. Na podkreślenie zasługuje bardzo trafny wybór obiektów badań. Publikacje te świadczą o doskonałej znajomości metodologii syntezy i stereochemii organicznej, metod spektroskopowych oraz metod obliczeniowych w zastosowaniu do badań strukturalnych. Dr K. Kacprzak jest niewątpliwie specjalistą w zakresie chemii i właściwości alkaloidów kory chinowej, co potwierdza współautorstwo (z prof. J. Gawrońskim) obszernego, liczącego 49 stron, rozdziału w monografii na temat zastosowań katalitycznych i analitycznych alkaloidów kory chinowej i ich pochodnych wydanej w 2009 roku (H7).

Pozostały dorobek publikacyjny Habilitanta stanowi 14 publikacji. Różnorodność tematyczna tych prac jest dowodem szerokich zainteresowań naukowych dr. K. Kacprzaka.

Publikacje z lat 2000 -2004 dotyczą badań stereochemicznych wykonanych w zespole prof. J. Gawrońskiego i przy współudziale (dwie prace) prof. dr hab. Urszuli Rychlewskiej w zakresie analizy rentgenostrukturalnej. Jest to analiza konformacyjna triad imidowych zawierających dwa fragmenty aromatyczne oraz bis-imidów i oligoimidów z zastosowaniem dichroizmu kołowego, modelowania cząsteczkowego i spektroskopii ^1H NMR (odpowiednio poz. 5, 3 i 8 spisu publikacji). W tej grupie mieści się także artykuł przeglądowy na temat konformacyjnych właściwości triad cząsteczkowych o różnej budowie i ich wybranych zastosowań w reakcjach asymetrycznych (poz. 9 spisu publikacji). Do tej grupy należy też zespołowa praca na temat oznaczania konfiguracji chiralnych pochodnych cyklopropanu z grupy insektycydu permetryny i produktów jej degradacji (poz. 19 spisu publikacji, 6

autorów) oraz praca na temat właściwości chiralooptycznych 2(5H)-furanonów podstawionych w pozycji 4 (poz. 12 spisu publikacji).

Pozostałe publikacje dotyczą zastosowania triad zawierających dihydro-9-*epi*-cynchoninę i łączniki bis-imidowe do rozpoznawania kwasów mono- i dikarboksylowych w wyniku tworzenia soli o konformacji *anti* i *syn* (poz. 11 spisu publikacji) a także zastosowania widm CD do ustaleń strukturalnych w grupie oligomerycznych subkompleksów polipeptydowych oraz do oznaczania konfiguracji α,β -nienasyconych ketonów cyklicznych (odpowiednio poz. 4 i 7 spisu publikacji).

Kolejne publikacje to praca chromatograficzna na temat wykrywania azydków na płytkach cienkowarstwowych (poz. 20 spisu publikacji) oraz dwie pierwsze prace Habilitanta z lat 1998 i 1999 o charakterze przeglądowym dotyczące chemii taksolu (poz. 1 i 2 spisu publikacji).

Publikacje, których dr. K. Kacprzak jest autorem lub współautorem, były cytowane przeszło 400 razy, a współczynnik Hirscha dla nich wynosi 8. Są to bardzo dobre wskaźniki bibliometryczne.

Lista komunikatów i wykładów na konferencjach naukowych, w tym kilku międzynarodowych, obejmuje 26 pozycji.

O dojrzałości i samodzielności naukowej świadczy uzyskanie finansowania trzech projektów badawczych, których dr K. Kacprzak był lub jest kierownikiem (2003, 2007 i 2011 rok).

Informację o swojej pracy dydaktycznej na Wydziale Chemii UAM dr K. Kacprzak podał w jednym zdaniu, znacznie więcej miejsca poświęcając popularyzacji chemii, ale wiadomo mi, że jest zaangażowanym i wymagającym dydaktykiem, prowadził różne zajęcia, głównie z chemii organicznej, na wysokim poziomie. Jest autorem różnych ćwiczeń laboratoryjnych oraz współautorem dwóch podręczników (!) z zakresu syntezy organicznej wydanych w 2004 i 2008 roku.

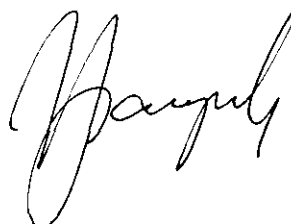
Na podkreślenie zasługuje także talent publicystyczny Habilitanta, o czym świadczy wyjątkowa, jak na młodego badacza i nauczyciela akademickiego, aktywność na polu popularyzacji wiedzy chemicznej w postaci kilkudziesięciu (!) różnych wykładów, artykułów i wywiadów prasowych.

Długa jest lista nagród i wyróżnień, które otrzymał dr K. Kacprzak. Najważniejsze to Nagrody Rektora za pracę naukową (sześciokrotnie), nagroda za najlepszą pracę doktorską (2003) firmy Sigma-Aldrich i PTChem oraz prestiżowe stypendia: Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (2004) oraz Paszport "Polityki" (2002).

Dr Karol Kacprzak ma obszerny i jakościowo wyróżniający się dorobek naukowy będący rezultatem jego czternastoletniej pracy badawczej, a rozprawa habilitacyjna w postaci monotematycznego cyklu publikacji stanowi znaczny wkład Autora w rozwój dyscypliny naukowej i z nadmiarem spełnia ustawowe i zwyczajowe warunki stawiane kandydatom w postępowaniu habilitacyjnym. Wszystkie dotychczasowe dokonania Habilitanta uzasadniają podsumowanie, że jest on wyróżniającym się kandydatem na samodzielnego pracownika naukowego i dydaktycznego.

Z pełnym przekonaniem stawiam wniosek do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza o dopuszczenie dr. Karola Kacprzaka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Poznań, 25 listopada 2011 r.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Kacprzak', written in a cursive style.