

Dr hab. Adam Huczyński, Prof. UAM

Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań

10 stycznia 2017

## OCENA

osiągnięcia habilitacyjnego dr Anny M. Maj „*Aminy i związki N-heterocykliczne jako składowe katalizatorów i ważne moduły strukturalne w zastosowaniach medycznych i farmaceutycznych*” oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w związku z prowadzonym postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

### Wstęp

Pani dr Anna Maria Maj urodzona w 1971 roku jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Skłodowskiej Curie w Lublinie, gdzie w 1995 roku obroniła pracę magisterską pod opieką prof. dr hab. Jana Rayssa zatytułowaną „Badanie właściwości powierzchniowych szkła krzemionkowego i polimerów metodą odwróconej chromatografii gazowej (IGC)”. Od tegoż roku aż do roku 2002 zatrudniona była na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemii UMCS. Jak wynika z załączonej dokumentacji w tym czasie odbywała również kilka półrocznych staży we Francji w *Université de Lille (Unite de Catalyse et Chimie du Solide)*, gdzie pod opieką prof. André Mortreuxa zajmowała się badaniami chiralnych  $\beta$ -aminofosfin. Polsko-francuskie badania zaowocowały napisaniem i obronieniem w 2002 roku rozprawy doktorskiej, której promotorem ze strony polskiej był prof. Kazimierz Michał Pietrusiewicz, a z francuskiej wspomniany prof. André Mortreux. Praca doktorska dotyczyła syntezy optycznie czynnych tlenków fosfin i ich zastosowania w enantjoselektywnej redukcji ketonów przez transfer wodoru. Pracę napisano w języku francuskim, a jej obrona miała miejsce 21 stycznia 2002 w *Université de Lille*. Do roku 2002 dr Anna Maj była współautorką 2 publikacji z listy JCR. Nie wliczam do jej dorobku naukowego pierwszej publikacji ze spisu na stronie 33 o tytule „Very efficient resolution of tert-butylphenylphosphine oxide on both enantiomers”, ponieważ nie mogłem jej odszukać. Poszukiwania tej publikacji doprowadziły mnie do innej, będącej jednostronicowym streszczeniem posteru o podobnym tytule: „Direct Resolution of Secondary Tert-Butylphenylphosphine Oxide”, K. Michał Pietrusiewicz, Anna M. Maj,

Wanda Wieczorek, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 147, (1999) 323 <http://dx.doi.org/10.1080/10426509908053642>. Rok, wolumin i numer strony tej publikacji jest zbiezny. Habilitantka nie wymienia jednak tego posteru ani publikacji o tym tytule.

### **Ocena osiągnięcia naukowo-badawczego**

Osiągnięciem habilitacyjnym wybranym do oceny przez Habilitantkę jest cykl dziewięciu publikacji (oznaczonych w autoreferacie jako **H1 do H9**). Publikacje te opublikowano w latach 2007-2016 w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym takich jak *Tetrahedron* (3 publikacje), *Tetrahedron Asymmetry* (2 publikacje), *Tetrahedron Letters* (1 publikacja), *Journal of Organometallic Chemistry* (1 publikacja), *Comptes Rendus Chimie* (1 publikacja) oraz *ChemCatChem* (1 publikacja). Sumaryczna wartość wskaźnika cytowań IF czasopism, w których opublikowano wymienione publikacje wyniosła 23,8; czyli średnio 2,64 na publikację.

Wszystkie omawiane publikacje są pracami wieloautorskimi. Warty podkreślenia jest fakt, iż we wszystkich tych publikacjach dr Anna Maj jest pierwszym autorem. Z załączonych do dokumentacji oświadczeń współautorów jednoznacznie wynika, że w każdej z omawianych publikacji autorem o dominującym wkładzie intelektualnym, autorem koncepcji, głównym wykonawcą eksperymentów była Habilitantka. Oświadczenia wieloletnich współpracowników dr Anny Maj, którymi byli prof. Lionel Delaude z *Université de Liège* (Belgia) oraz dr Francine Agbossou-Niedercorn z *Université Lille* (Francja), i którzy w omawianych publikacjach pełnili rolę autora korespondującego wyrażają bardzo pozytywną opinię o osiągnięciach i pracy naukowej Habilitantki.

Dr Anna Maj napisała, iż w niektórych pracach pełniła rolę autora korespondującego, jednakże nie podkreśliła, iż była jednym z dwóch autorów korespondujących (autor oznaczony \*) w pracach **H4, H6, H8 i H9** oraz jednym z trzech autorów korespondujących w pracy **H7**. Średni procentowy udział dr Anny Maj wchodzących do ocenianego cyklu **H1- H9**, który wynika z oświadczeń współautorów, wynosi niemal 75 %, dla poszczególnych publikacji mieści się w zakresie od 65% do 80%. Dlatego uważam, że cykl wybranych publikacji spełnia wymogi dotyczące wkładu własnego habilitanta.

Publikacje **H1 - H9** autorka połączyła w cykl publikacji i opatrzyła tytułem „Aminy i związki *N*-heterocykliczne jako składowe katalizatorów i ważne moduły strukturalne w zastosowaniach medycznych i farmaceutycznych”.

Cykl publikacji Habilitantka podzieliła na dwa obszary tematyczne. Publikacje **H1 i H2** z roku 2007 opisywać miały syntezę nowych amin i biarylowych *N*-heterocyklicznych



karbenów (NHC) jako składowych katalizatorów wykorzystywanych do syntezy materiałów dentystycznych. Prace **H3-H9** związane są z opracowaniem nowych metod syntezy różnorodnych amin na drodze selektywnego uwodornienia katalitycznego. Według założeń autorki otrzymane przez nią związki miałyby być biologicznie czynne lub stanowić ważne moduły strukturalne w zastosowaniach medycznych i farmaceutycznych.

Publikacja **H1** opisuje klasyczną syntezę bifenyloamin przez krzyżową reakcję sprzęgania Suzuki–Miyaura. Użyty termin „klasyczna synteza” dotyczy jednak tylko typu reakcji, ponieważ zarówno substraty zawierające grupę aminową oraz produkty przeprowadzonego sprzęgania prowadzące do serii nowych biaryloamin, a także wspomaganie reakcji użyciem ultradźwięków stanowią oryginalny wkład do współczesnej chemii organicznej. Należy podkreślić, że badania Habilitantki udowodniły, iż synteza wybranych związków była niełatwa i wymagała dostosowywania warunków reakcji, które mocno zależały od charakteru podstawników w pierścieniu aromatycznym. Reakcję Suzuki–Miyaura prowadzono między innymi na blokowanych aryloaminach, wspomagano termicznie i ultradźwiękami oraz zmieniano katalizator i środowisko reakcji. Mimo trudności, w większości przypadków, opracowano skuteczną metodę syntezy reprezentatywnych di-*orto*-podstawionych biaryloamin. Publikacja **H1** ma charakter przyczynkarski wobec publikacji **H2**. Produkty syntez opisanych w publikacji **H1** stanowią substraty do otrzymywania soli imidazolinowych i imidazolidynowych – prekursorów kompleksów Ru-NHC, które były obiektem badań publikacji **H2**.

Niemal dwie dekady temu Grubbs opracował katalizatory II generacji oparte o bardziej zasadowy, trwalszy i rozbudowany przestrzennie *N*-heterocykliczny ligand karbenowy (NHC). Katalizatory tego typu są względnie trwałe, wykazują odporność na wilgoć oraz katalizują m.in. polimeryzację metatetyczną z otwarciem pierścienia (ROMP) cykloolefin o niskich naprężeniach pierścienia. W publikacji **H2** zaprezentowano wyniki badań nad syntezą nowych ligandów NHC, w których substratami były aminy otrzymane wcześniej przez Habilitantkę. Zastosowane w tej pracy metody syntezy chlorków imidazolowych i imidazolidynowych oparte były na wcześniejszych protokołach syntetycznych opracowanych przez Nolana, Arunengo oraz Grubbsa. Następnie autorka generowała *in situ* ligandy NHC, poprzez deprotonację odpowiednich soli imidazolowych i imidazolidynowych, a dalsza reakcja z dimerem  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})_2]$  prowadziła do otrzymania katalizatorów, które zastosowano do przeprowadzenia fotoindukowanej polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia (ROMP) cyklooktenu.

Otrzymane wyniki są interesujące i pokazują ciekawy aspekt chemii metaloorganicznej. W pracach **H1** i **H2** nie pada jednak ani jedno słowo na temat dentystycznych aplikacji tych badań. Fakt ten nie może ująć uwadze recenzenta, gdyż o takich to materiałach wspomina Habilitantka w tytule swojego osiągnięcia oraz w przedstawionym autoreferacie. Reakcja ROMP prowadzona w temp. 60°C i trwająca 2 godziny absolutnie nie kojarzyła mi się absolutnie z materiałami dentystycznymi. Szczęśliwie więcej informacji uzyskałem podczas lektury patentu opublikowanego w styczniu 2006 roku o tytule "*Dental materials polymerizable by photo-induced ring-opening metathesis polymerization of cyclic olefins*" (US 20060004158), którego jednym z autorów jest dr Anna Maj. Nie włączenie tego patentu do cyklu habilitacyjnego uważam za niedopatrzenie, które nie pozwoliło właściwie uchwycić kontekstu aplikacyjnego publikacji **H1** i **H2**. Zamieszczenie w autoreferacie chociażby krótkiego omówienia tego patentu pozwoliłoby zaprezentować potencjał prowadzonych przez Habilitantkę badań, które doprowadzić miały ostatecznie do otrzymania materiałów zdolnych do polimeryzacji cechujących się niską kurczliwością i które mogą być utwardzane za pomocą światła widzialnego ciągu krótkiego czasu w temperaturze pokojowej. Lektura tego patentu uświadomiła mi również, że materiały dentystyczne niekoniecznie muszą być tylko wypełnieniami zębów, ale są to również materiały stosowane w stomatologii operacyjnej i w wypełnieniach protetycznych.

Druga część cyklu publikacyjnego obejmującego publikacje **H3–H9** jest bardziej spójna tematycznie. W pracach tych opisano nowe, selektywne i wydajne metody katalitycznego uwodornienia.

W publikacji **H3** pokazano wydajną procedurę katalitycznego asymetrycznego uwodornienia estrów indoli w obecności katalizatorów opartych na  $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$  i chiralnych bisfosfinach (ligandy z grupy Walphos). Badano między innymi wpływ rozpuszczalnika, rodzaju liganda, obecności zasady i wody na wydajność procesu uwodornienia i stereoselektywność tego procesu. Najlepsze z opracowanych systemów katalitycznych działały w temperaturze pokojowej i w obecności wody, były chemoselektywne i w dużej mierze enancjoselektywne. Praca ta była cytowana 26 razy.

Kontynuacją tych badań była publikacja **H4**, w której opracowywano niezwykle skuteczną metodę katalitycznego uwodornienia niepodstawionych cyklicznych imidów pod ciśnieniem  $\text{H}_2$  wynoszącym 100 barów i w temp. 160 °C, przebiegającego z 100% konwersją. Katalizatorem był system generowany *in situ* poprzez zmieszanie  $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$  i  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ . Autorzy udowodnili, że opanowali proces uwodornienia cyklicznych amidów do tego stopnia, że w przypadku niektórych z nich są zdolni doprowadzić do syntezy tylko laktamu bądź tylko



cyklicznej aminy. Uważam, że jest to fundamentalny wynik mogący niebawem znaleźć zastosowanie przemysłowe.

Kolejne dwie publikacje **H5** i **H6** opisują zmagania autorów z selektywnym katalitycznym asymetrycznym uwodornieniem sfunkcjonalizowanych w pozycji 2 pochodnych chinoliny, a zwłaszcza estrów, dla których obserwowano ponad 90 % nadmiar enancjomeryczny przy 100% wydajności. Są to bardzo przyzwoite wyniki. Obie publikacje razem zacytowano już 20-krotnie.

Praca **H7** ukazuje ciekawą metodologię poszukiwań optymalnego układu katalitycznego do uwodornienia estrowych pochodnych chinoksaliny. W badaniach tych użyto zautomatyzowanego systemu 8 autoklaw. Badania te były niezwykle praco- i kosztochłonne, gdyż przetestowano aż 27 ligandów. Mimo tak szeroko zakrojonego zakresu badań nie udało się autorom uzyskać, aż tak rewelacyjnych wyników jak w przypadku uwodornienia pochodnych chinoliny. Jednak uzyskany 74 % nadmiar enancjomeryczny jest również wynikiem robiącym wrażenie na czytelniku. Najlepszymi przetestowanymi były systemy katalityczne otrzymane *in situ* z  $[\text{Ir}(\text{cod})_2\text{Cl}]_2$  i atropoizomerycznych difenylofosfin.

Ostatnie dwie publikacje Habilitantki **H8** i **H9** związane są z opracowaniem metod syntezy chiralnych amin na drodze katalitycznego uwodornienia enamidów (**H8**) i oksymów (**H9**).

W pracy **H8** skupiono się na otrzymywaniu pochodnych 2-aminotetraaliny uzasadniając to obecnością takiego układu w cząsteczce Terutrobanu, leku przeciwwzakrzepowego nowej generacji. Autorzy uznali, że warto opracować syntezę kluczowego prekursora w syntezie tego związku. Badania polegały na przetestowaniu szeregu handlowo dostępnych katalizatorów rutenowych i dobraniu warunków przeprowadzania procesu asymetrycznego uwodornienia kwasu 3-(6-acetamido-2-metylo-7,8-dihydronaftalen-1-ylo)propanowego. Spośród przetestowanych układów katalitycznych, najlepszym okazały się generowany *in situ* z  $\text{Ru}(\text{cod})(\text{C}_4\text{H}_7)_2$  i catASium<sup>®</sup>T - stosowanego od przynajmniej dekady atropoizomeryczny ligandu zbudowanego na szkielecie kamfory. W mojej ocenie ta praca jest sprawnym rozwijaniem tematyki już istniejącej w światowej nauce. Autorzy wybrali skuteczne komercyjne układy katalityczne i potwierdzili ich zalety znane jednak od wielu lat. Użyli substratu, którego synteza była już bardzo dobrze znana i otrzymali produkt, który jest już syntezowany na skalę przemysłową. Nie mnożąc zastrzeżeń do oryginalności publikacji **H8** dodam tylko, że w poważnym badaniu, z udziałem dużej liczby pacjentów i z odpowiednią randomizacją, nie wykazano, aby Terutroban był skuteczniejszy i bezpieczniejszy niż kwas acetylosalicylowy, co było praktycznie wyrokiem śmierci dla

Terutrobanu (M.G. Bousser, *et al.*, "Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial", *Lancet.*, 377 (2011) 2013-2022). Potwierdzeniem mojej opinii jest również to, iż publikacji **H8** nikt jak dotąd nie zacytował.

Publikacja **H9** ukazuje poszukiwania układu katalitycznego zdolnego do asymetrycznego uwodornienia oksymu indanonu, i jego dwóch pochodnych takich jak octan oraz eter benzyloowy. Mimo wysokiej konwersji uzyskane nadmiary enecjomeryczne były niskie lub bardzo niskie.

Podsumowując, publikacje **H1-H9** wchodzące w zakres osiągnięcia habilitacyjnego stanowią spójne osiągnięcie naukowo-badawcze, potwierdzające bogate doświadczenie Habilitantki w dziedzinie syntezy organicznej, chemii metaloorganicznej i katalizy. Moim zdaniem spełniają wszystkie wymogi formalne i zwyczajowe – stawiane w postępowaniach habilitacyjnych. Cykl prac jest ciekawy, stawiane w nich cele syntetyczne są ambitne. Publikacje te były również cytowane przez innych autorów. Uważam, że publikacje stanowiące osiągnięcie habilitacyjne wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej fotoindukowanej reakcji ROMP oraz katalitycznego asymetrycznego uwodornienia nienasyconych wiązań C=O, C=N i C=C.

### **Ocena pozostałych osiągnięć dr Anny Maj**

Dr Anna Maj zaczęła publikować w 1999 roku, czyli od 17 lat. W tym czasie opublikowała 16 publikacji z listy JCR (13 po doktoracie). Jednak całościowy dorobek Habilitantki pozostawia wrażenie niedosytu. Nie chcąc usprawiedliwiać Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego, chciałem jednak podkreślić, że w mojej opinii znaczący wpływ na dość niską liczbę publikacji ma szczególnie charakter pracy Habilitantki. Pracowała ona dla firmy farmaceutycznej, a nie w ośrodku akademickim. Praca dla przemysłu farmaceutycznego sprawia, że wiele zadań badawczych jest ukierunkowanych na osiągnięcie celu potrzebnego przemysłowi, a wyniki stanowią często własność przedsiębiorstwa.

Sumaryczny IF wszystkich publikacji wyniósł 37,9. Natomiast indeks Hirscha *H* jest równy 7.

Najlepiej cytowane są dwie publikacje Habilitantki, które ukazały się na początku jej kariery i powstały w czasie współpracy z prof. Kazimierzem M. Pietrusiewiczem (100 cytowań). Pozostałe prace cytowane były sumarycznie rzadziej od tych dwóch pierwszych publikacji. Można by wysunąć wniosek, że dr Anna Maj zmieniła być może tematykę swych badań na mniej modną, mniej ciekawą albo bardziej niszową lub na wysoce specjalistyczną.



Wpływ na liczbę cytowań publikacji jest związany również z czasem, który upłynął od ich opublikowania.

Z załączonej dokumentacji wynika, że pozostały dorobek naukowy dr Anny Maj obejmuje między innymi 8 wystąpień ustnych na konferencjach o zasięgu międzynarodowym, 6 wykładów, 6 wystąpień w ramach prezentacji europejskiego projektu DENTALOPT, którego była wykonawcą, oraz 19 komunikatów prezentowanych na różnego rodzaju konferencjach. Jest ona również współautorem jednego patentu zagranicznego i rozdziału w książce.

Bardzo mocną stroną kariery Habilitantki jest intensywna i wieloletnia współpraca międzynarodowa oraz praca w zagranicznych ośrodkach akademickich i przemysłowych. Swoją współpracę międzynarodową Habilitantka rozpoczęła na szeroką skalę już podczas doktoratu, który finalnie obroniła w 2002 roku we francuskim *Université de Lille*. Czteroletni staż podoktorski na Uniwersytecie w Liège w Belgii (*Laboratory of Macromolecular Chemistry and Organic Catalysis*), zaowocował również uczestnictwem w programie badawczym DENTALOPT. Współpraca z firmą *Ivoclar Vivadent* pozwoliła na prowadzenie części prac w laboratoriach tej firmy w Lichtensteinie. Ostatnie 10 lat dr Anna Maj spędziła we Francji, gdzie współpracowała z dr Francine Agbossou-Niedercorn. Z załączonej dokumentacji wynika, że zatrudniona była w *Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille*, gdzie wykonywała prace badawcze dla *Oril Industrie*. Niemniej z afiliacji pojawiających się w publikacjach wynika także, że współpracowała z *Université Lille Nord de France*. O tej współpracy dr Anna Maj jednak nie wspomina w dokumentacji habilitacyjnej. Trudno mi przez to ocenić czy i w jakim charakterze była tam zatrudniona.

Wieloletnia praca dla przemysłu chemicznego i farmaceutycznego sprawiła, że doświadczenie dydaktyczne i organizacyjne dr Anny Maj nie jest zbyt imponujące. Niemniej powierzono jej rolę opiekuna naukowego pięciorga stażystów. W Polsce, podczas doktoratu prowadziła zajęcia laboratoryjne z chemii organicznej na Wydziale Chemii UMCS

### **Podsumowanie**

Przedstawiony mi do oceny spójny cykl dziewięciu publikacji, które opisują badania dotyczące katalizy metaloorganicznej uważam za interesujący i inspirujący. Publikacje te czytałem z wielką przyjemnością. Dr Anna Maj wykazała się w nich umiejętnością prowadzenia nowoczesnych badań w zakresie syntezy szerokiej klasy związków organicznych. Problemy naukowe, które podjęła się rozwiązywać były oryginalne. Metody

badawcze i warsztat naukowy nowoczesne, a rezultaty tych badań znaczące dla rozwoju chemii organicznej.

Reasumując, na podstawie dokonanej oceny dorobku naukowego dr Anny Maj, w tym cyklu publikacji **H1-H9** przedstawionych jako osiągnięcie habilitacyjne stwierdzam, że spełniają one warunki określone w Ustawie o stopniach i tytule naukowym dla osób ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego i wnoszę o kontynuowanie postępowania dotyczącego nadania Jej tego stopnia.

Adam Huczyński