



Prof. dr hab. Jadwiga Frelek

Warszawa, 28.12.2011

**Recenzja rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego dr Karola Kacprzaka**

*"Nowe zastosowania alkaloidów kory chinowej do rozpoznania  
i różnicowania molekularnego"*

Z uwagi na powszechność występowania w naturze, jak i znaczenie w wielu dziedzinach życia, substancje chiralne nieprzerwanie stanowią przedmiot wzmożonej aktywności badawczej. Wśród tych substancji niepoślednią rolę odgrywają alkaloidy kory chinowca, znane z szerokiego zakresu aktywności biologicznej, w tym działania przeciwzapalnego, przeciwwysiękowego, przeciwgorączkowego, przeciwbólowego, przeciwwirusowego, antybakteryjnego i wielu innych. Te nietuzinkowe właściwości lecznicze, a w szczególności zabójcze działanie chininy na pierwotniaki wywołujące malarię i związana z tym skuteczność w leczeniu tej choroby spowodowały, że w XIX wieku oraz mniej więcej do połowy XX wieku chininie i korze chinowej poświęcano bardzo dużo miejsca nie tylko w podręcznikach farmakologii lecz także we wszystkich farmakopeach. W ostatnich trzydziestu - czterdziestu latach alkaloidy kory chinowej, zarówno te naturalnie występujące, jak i coraz powszechniej ich syntetyczne analogii, zaczęły na coraz szerszą skalę być wykorzystywane w chemii organicznej a to jako katalizatory chiralne, ligandy, środki chiralnego rozpoznania i inne. Tę wysoką pozycję alkaloidy chinowca zawdzięczają swej atrakcyjnej budowie i związanymi z nią wielofunkcyjnymi właściwościami. Dzięki tej wielofunkcyjności właśnie możliwe jest tak skuteczne stosowanie produktów chinowca jako katalizatorów lub jako chiralnych faz stacjonarnych w wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

W ten właśnie nurt badawczy wpisuje się tematyka recenzowanej rozprawy habilitacyjnej dr Karola Kacprzaka, który przedmiotem swej rozprawy uczynił właśnie alkaloidy kory chinowca, kontynuując tradycje Wydziału, w tym także kierownika Zakładu Stereochemii Organicznej oraz swoje własne z okresu wykonywania pracy doktorskiej.

Recenzowana rozprawa składa się z 12 monotematycznych publikacji poprzedzonych komentarzem wprowadzającym z zagadnienie i omawiającym najważniejsze z uzyskanych

wyników. Wszystkie prace wchodzące w zakres habilitacji opublikowane zostały w latach 2005 – 2011 w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, wśród których można wymienić *Green Chemistry*, *Journal of Chromatography A*, *Synlett*, *Chirality* czy *Tetrahedron: Asymmetry*. Dwie z prac objętych habilitacją są monoautorskimi publikacjami dr Karola Kacprzaka, podczas gdy w następnych, zgodnie z załączonymi oświadczeniami pozostałych autorów, Habilitant jest autorem dominującym zarówno odnośnie koncepcji badań, jak i prezentowanych wyników.

Zainteresowanie dr K. Kacprzaka tymi wdzięcznymi i niezwykle użytecznymi produktami naturalnymi i ich analogami poszło w kilku kierunkach, którym jako główna myśl przewodnia przyświecała możliwość praktycznego wykorzystania. I tak, jednym ze swych zadań syntetycznych uczynił wprowadzenie do szkieletu naturalnych alkaloidów chinowca fragmentu 1,2,3-triazolowego a narzędziem do osiągnięcia tego celu katalizowaną solami miedzi(I) 1,3-dipolarną cykloaddycję pomiędzy azydkiem i terminalnymi alkinami. Reakcja ta, znana też jako 1,3-dipolarna cykloaddycja Huisgena, jest jedną z najbardziej popularnych reakcji spełniającą kryteria tzw. „chemii klik”. Jak się wydaje dr Kacprzak sięgnął po tę reakcję co najmniej z dwóch powodów – jej prostoty oraz możliwości uzyskania wyłącznie 1,4-regioizomeru 1,2,3-triazolu, który to fragment posiada wiele cech niezwykle pożądanых z punktu widzenia chemii leków, z podwyższeniem aktywności biologicznej substancji wyjściowych włącznie.

W tym elemencie swych badań Habilitant osiągnął niewątpliwy sukces opracowując prostą, skuteczną i wydajną procedurę syntetyczną otrzymywania 1,2,3-triazoli z halogenków alkiłowych i benzyłowych z azydkiem sodu w DMSO w obecności katalitycznych ilości  $\text{CuSO}_4$ . Procedura ta okazała się być uniwersalną umożliwiając Habilitantowi otrzymanie szeregu zmodyfikowanych fragmentem 1,2,3-triazolowym alkaloidów chinowca, które następnie mogły być wykorzystane jako katalizatory czy chiralne selektory. Niektóre z otrzymanych nukleozydowych koniugatów alkaloidów chinowca charakteryzują się nie tylko znaczną emisją fluorescencyjną z potencjalnymi możliwościami zastosowania jako markery fluorescencyjne lecz wykazują także interesującą aktywność cytotoksyczną *in vitro*. Jednak pomimo wyraźnie sprecyzowanego syntetycznego celu tego fragmentu badań, wydaje się, iż przeprowadzenie badań biologicznych dla szerszej grupy uzyskanych połączeń mogłoby dać całkiem interesujące wyniki.

Jednym z tematów badawczych podjętych przez dr Kacprzaka w ramach rozprawy habilitacyjnej była efektywność katalityczna alkaloidów kory chinowca. Wykorzystanie tych alkaloidów jako organokatalizatorów w syntezie asymetrycznej prowadzącej do

potencjalnych środków farmaceutycznych stanowi jeden z istotniejszych trendów zarówno nowoczesnej chemii organicznej, jak i chemii leków. Można tu wymienić choćby chinidynę zastosowaną ostatnio jako skuteczny katalizator w syntezie układów  $\beta$ -laktamowych przez grupę Marka Chmielewskiego czy benzyłową bądź fenantrylową pochodną kupreiny w enancjoselektywnej syntezie (+)-tanikolidu przez grupę Li Denga. Habilitant z kolei zajął się asymetryczną reakcją aldolową, w której bardzo skutecznie wykorzystał winiany 9-amino-9-deoksyalkaloidów chinowca jako katalizatory. Wartą podkreślenia zaletą opracowanej metodologii jest niewątpliwie użycie bezpiecznych reagentów i łagodne warunki prowadzenia reakcji zmniejszające ryzyko zanieczyszczenia środowiska.

Do niewątpliwych osiągnięć pracy habilitacyjnej dr K. Kacprzaka zaliczam opracowanie metodologii immobilizacji alkaloidów kory chinowca na żelu krzemionkowym z wykorzystaniem „chemii klik”. W efekcie otrzymane zostały nowe fazy stacjonarne do chromatografii cieczonej z selektorami chiralnymi w postaci pochodnych alkaloidów kory chinowca oraz łącznikami 1,2,3-triazolowymi. W większości przebadanych przypadków fazy te charakteryzowały się znaczną selektywnością i efektywnością separacji. Sądzę, iż w tym temacie badawczym nie zostało jeszcze wypowiedziane ostatnie słowo.

Całkowity dorobek naukowy dr Karola Kacprzaka obejmuje 26 prac opublikowanych w latach 1998 – 2011 w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Publikacje te są wynikiem współpracy z ośrodkiem macierzystym, jak i innymi ośrodkami krajowymi i zagranicznymi. Szczególnie owocna okazała się współpraca z profesorem Wolfgangiem Lindnerem z Uniwersytetu Wiedeńskiego, w wyniku której powstało sześć publikacji, z których pięć stanowi ważki element habilitacji. Należy podkreślić, iż dwuletni pobyt badawczy w Wiedniu był wynikiem uzyskania przez dr Kacprzaka niezwykle prestiżowego stypendium w programie *Marie Curie Intra-European Fellowship*.

Istotnym elementem aktywności akademickiej dr Karola Kacprzyka jest także działalność dydaktyczna. Jest on współautorem ćwiczeń laboratoryjnych z chemii kosmetycznej wydanych po raz pierwszy w 2008 roku i już trzykrotnie wznawianych. Współtworzył ponadto współczesną preparatykę organiczną cieszącą się dużym uznaniem środowiska nie tylko akademickiego. Jego działalność dydaktyczna, także w zakresie prowadzenia i przygotowywania zajęć ze studentami, została nie tylko zauważona ale też znalazła uznanie w postaci nagrody dydaktycznej Jego Magnificencji Rektora UAM w roku 2009. Godna podkreślenia jest także aktywność Habilitanta w zakresie popularyzacji chemii w postaci czy to artykułów prasowych, czy też wykładów w szkołach bądź na forum festiwali nauki czy otwartych uniwersytetów.

W nie mniejszym stopniu dr Kacprzak angażuje się w prace badawcze. Oprócz liczby dotychczas opublikowanych prac świadczy o tym też aktywny udział w dwudziestu sześciu konferencjach krajowych i zagranicznych, sympoziach czy zjazdach naukowych, na których prezentował swoje osiągnięcia nie tylko w formie posterów, ale też w postaci komunikatów czy wykładów (łącznie sześć). Od samego początku kariery naukowej Habilitanta jakość osiągniętych przez niego wyników badawczych była zauważana zarówno w środowisku akademickim, jak i naukowym. Znalazło to przełożenie choćby na fakt nagrodzenia jego pracy magisterskiej drugą nagrodą Wydziału Chemii UAM czy doktorskiej nagrodą firmy Sigma-Aldrich i PTChem za najlepszą pracę doktorską z chemii organicznej w 2002 roku. Dr Karol Kacprzak jest też laureatem kilku nagród Rektora UAM za działalność naukową, których przyznanie wiąże się niewątpliwie z uzyskiwanymi przez Habilitanta wynikami badawczymi.

Analizując aktywność naukową dr Karola Kacprzaka nie można pominąć jego skutecznych starań o niezależne finansowanie badań. I tak, od uzyskania stopnia doktora w 2002 roku, a więc zaledwie w przeciągu dziewięciu lat, a uwzględniając staż podoktorski w Wiedniu to właściwie siedmiu lat, był, bądź jest, kierownikiem trzech grantów KBN lub MNiSW. Jest to wynik bardzo dobry świadczący równocześnie o wysokim poziomie naukowym składanych aplikacji oraz bardzo dobrze rokującym na samodzielną przyszłość naukową.

Reasumując stwierdzam, iż przedłożona rozprawa habilitacyjna potwierdza dojrzałość naukową dr Karola Kacprzaka a jego dorobek i kwalifikacje naukowe w pełni spełniają wymogi Ustawy o tytule naukowym i stopniach naukowych. W związku z tym, z pełnym przekonaniem, zwracam się do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza o dopuszczenie dr Karola Kacprzaka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

